

JOANA RAQUEL MENDES FERRÃO

**HIPERADRENOCORTICISMO: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE 4 CASOS CLÍNICOS**

Orientador: Professor Doutor João Martins

Co-Orientador: Professor Pedro Almeida

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

JOANA RAQUEL MENDES FERRÃO

**HIPERADRENOCORTICISMO: REVISÃO DE
LITERATURA E RELATO DE 4 CASOS CLÍNICOS**

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 de Humanidades e Tecnologias, no dia 10 de dezembro de 2021, com o Despacho de Nomeação de Júri No 336/2021, de 29 de novembro de 2021 com a seguinte composição:

Presidente: Professor Doutor Eduardo Marcelino
Arguente: Professora Doutora Rute Teixeira
Orientador: Professor Doutor João Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias e à sua diretora Professora Doutora Laurentina Pedroso, assim como a todos os docentes que se cruzaram comigo ao longo destes seis anos.

Ao meu orientador externo Dr. Luís Nunes, por todo o conhecimento transmitido, pela paciência, ajuda e pela confiança transmitida. Eternamente grata pelo estágio desafiante que me proporcionou.

Ao meu orientador interno, o professor Dr. João Martins, pela ajuda incansável e sua constante disponibilidade.

Ao meu coorientador, o professor Dr. Pedro Almeida, pela sua disponibilidade.

Aos meus pais, o mérito é todo vosso. À minha mãe, pela coragem transmitida e pela preocupação interminável. Ao meu pai, por todos os telefonemas e por me incentivar sempre a voar mais alto, por me fazer acreditar que não há impossíveis. O sonho era meu, mas quem o concretizou foram vocês. Obrigada por não desistirem de mim.

Ao meu irmão, Filipe Ferrão, um agradecimento muito especial. Por todas as palavras de coragem e acima de tudo por me inspirar e encorajar a seguir os meus sonhos. Por ser o meu braço direito desde que nasci. Quero ser como tu.

Ao Nuno Amorim, por estar sempre lá para mim. Por me ajudar a descomplicar e a ser pragmática e, acima de tudo, por toda a paciência (sei que não foi fácil). Obrigada por acreditares sempre em mim, mesmo quando eu não acreditava.

À enfermeira Carolina que tanto me ensinou e ajudou. Pelas fotografias magníficas e pela paciência no acompanhamento dos casos.

Ao Dr. António, à Dra. Sandy, à Dra. Sara, à Natércia à Elsa e à Inês, por tudo.

Ao pinçar, porque este curso não se faz sozinho. De todo. E vocês foram essenciais.

Ao Bali, ao Marley, à Mel, ao Chico, à Tica, à Tomé e à Khai.

Aos autores Carlos Melian, Ian Keith Ramsey, Tina Jo Owen, Alan Gomes Pöppel que me cederam os seus artigos.

Resumo

Este relatório de estágio foi realizado no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias e é composto por duas partes. A primeira tem por base descrever as atividades realizadas no estágio curricular realizado na clínica veterinária VetSesimbra e a segunda o desenvolvimento da endocrinopatia hiperadrenocorticismo, realizando sempre que possível o paralelismo entre cães e gatos. Esta dissertação é composta por uma revisão bibliográfica aprofundada acerca do tema e a apresentação e discussão de quatro casos clínicos – três em cães e um num gato – todos observados e acompanhados no decorrer do estágio curricular.

O hiperadrenocorticismo é bastante frequente em cães e raro em gatos e é caracterizado pelo aumento do cortisol sérico nos animais afetados. Este aumento pode ser motivado pela administração exógena de glucocorticoides, por um excesso de produção de corticotrofina pela hipófise ou por uma neoplasia adrenocortical. Os sinais clínicos englobam polidipsia, poliúria, polifagia, alopecia simétrica bilateral, abdómen pendular e hepatomegalia e provocam degradação da qualidade de vida do animal.

O diagnóstico de HAC baseia-se na anamnese, no exame clínico, nas análises bioquímicas, testes endócrinos e exames imagiológicos. O tratamento pode ser cirúrgico ou médico, sendo o fármaco mais utilizado o trilostano. Por fim, o prognóstico, difere consoante a etiologia, o tratamento utilizado e a existência de patologias concomitantes ou complicações associadas.

Palavras-chave: Hiperadrenocorticismo, endocrinopatia, glândula adrenal, glucocorticoides, trilostano.

Abstract

This internship report was written in order to complete the Integrated Master's Degree in Veterinary Medicine of Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias and it consists of two parts. The first is based on the activities carried out during the curricular internship performed at the veterinary clinic VetSesimbra and the second on the development of hyperadrenocorticism endocrinopathy in dogs and cats. This dissertation is composed of an in-depth bibliographic review on the subject and the presentation and discussion of four clinical cases - three in dogs and one in a cat - all observed and monitored during the curricular internship.

Hyperadrenocorticism is quite frequent in dogs and rare in cats and is due to the increase in serum cortisol in affected animals. This increase may be caused by the exogenous administration of glucocorticoids, an excess of corticotrophin production by the pituitary, or an adrenocortical neoplasm. Clinical signs include polydipsia, polyuria, polyphagia, bilateral symmetrical alopecia, pendular abdomen and hepatomegaly, and cause degradation of the animal's quality of life.

The diagnosis is based on anamnesis, clinical examination, biochemical analyses, endocrine tests and imaging exams. The treatment can be surgical or medical, being the trilostane the most used drug. Finally, the prognosis differs depending on the etiology, the applied treatment and the existence of concomitant pathologies or associated complications.

Keywords: Hyperadrenocorticism, endocrinopathy, adrenal gland, glucocorticoids, trilostane.

Lista de Abreviaturas

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

ACTH-e – Teste de Concentração de ACTH Endógena

ALP – Fosfatase Alcalina

ALT – Alanina Aminotransferase

BID – Duas vezes ao dia

Bpm – Batimentos por minuto

CRH – Hormona Libertadora da Corticotrofina

DM – Diabetes *Mellitus*

DRC – Doença Renal Crónica

FA – Frequência Absoluta

FC – Frequência Cardíaca

FMV-ULHT – Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

FR – Frequência Respiratória

FRe – Frequência Relativa

GBC – Globulina de Ligação aos Corticosteroides

GPT - Transaminase Glutâmica Pirúvica

HAC – Hiperadrenocorticismo

HAC-AD – Hiperadrenocorticismo Adrenal-Dependente

HAC-HD – Hiperadrenocorticismo Hipófise-Dependente

HAC-Ia – Hiperadrenocorticismo Iatrogénico

IM – Via de Administração Intramuscular

IR – Intervalo de Referência

ITU – Infecção do Trato Urinário

IV – Via de administração Intravenoso

LDL – Lipoproteínas de Baixa Densidade

MCH – Hemoglobina Corpuscular Média

MCHC – Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média

MCV – Volume Corpuscular Médio

MPV – Volume Plaquetário Médio

MIMV – Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

MVB – Mucocoele da Vesícula Biliar

PO – Por via oral, do latim *Per Os*
POMC – Pró-opiomelanocortina
PU/PD – Poliúria/Polidipsia
RC:CU – Rácio Cortisol/Creatinina Urinário
RDW – Amplitude de Distribuição dos Eritrócitos
RM – Ressonância Magnética
SC – Via de administração Subcutânea
SID – Uma Vez ao Dia
TC – Tomografia Computadorizada
te-ACTH – Teste de Estimulação com ACTH
TEP – Tromboembolismo Pulmonar
TID – Três vezes ao dia
TRC – Tempo de Repleção Capilar
TSDAD – Teste de Supressão com Doses Altas Dexametasona
TSDBD – Teste de Supressão com Doses Baixas de Dexametasona
TSH – Hormona Estimulante da Tiróide
VR – Valor de Referência

Lista de Unidades e símbolos

% – Percentagem

® – Marca Registada

> – Maior

< – Menor

= – Igual

$\leq$ – Menor Ou Igual

$\geq$ – Maior Ou Igual

cm – Centímetros

g/dl – Gramas por decilitro

Kg – Kilograma

mg – Miligrama

ml/Kg – Mililitro por quilograma

mmHg – Milímetro de mercúrio

mm – Milímetro

mm³ – Milímetro cúbico

nmol/l – Manomole por litro

°c – Graus celcius

pg – Picograma

µg/dl – Micrograma por decilitro

µg/Kg – Micrograma por quilograma

µm³ – Micrómetro Cúbico

UI/l – Unidades Internacionais por Litro

seg – Segundo

Índice Geral

ÍNDICE DE FIGURAS	9
ÍNDICE DE TABELAS	11
ÍNDICE DE GRÁFICOS	13
CASUÍSTICA DO ESTÁGIO CURRICULAR	14
INTRODUÇÃO	19
1. ANATOMIA E FISIOLOGIA	19
1.1. HIPOTÁLAMO.....	19
1.2. HIPÓFISE.....	20
1.3. GLÂNDULA ADRENAL.....	21
2. GLUCOCORTICOIDES E EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL.....	22
2.1. EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL	22
2.2. REGULAÇÃO HORMONAL	22
3. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA.....	24
3.1. HIPERADRENOCORTICISMO ESPONTÂNEO	24
3.2. HIPERADRENOCORTICISMO IATROGÉNICO (HAC-IA).....	26
3.3. OUTRAS POTENCIAIS CAUSAS DE HIPERADRENOCORTICISMO	26
4. EPIDEMIOLOGIA	27
4.1. IDADE	27
4.2. RAÇA	27
4.3. SEXO	27
5. SINAIS CLÍNICOS	27
6. COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO HAC.....	29
7. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	30
7.1. ANÁLISES LABORATORIAIS.....	30
7.2. IMAGIOLOGIA	32
7.3. TESTES ENDÓCRINOS FUNCIONAIS	34
8. TRATAMENTO	38
8.1. TRATAMENTO MÉDICO.....	38
8.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO	42
8.3. RADIOTERAPIA	43

9. PROGNÓSTICO	44
10. MATERIAL E MÉTODOS	45
11. CASOS CLÍNICOS	46
11.1. CASO CLÍNICO 1.....	46
11.2. CASO CLÍNICO 2	53
11.3. CASO CLÍNICO 3	61
11.4. CASO CLÍNICO 4.....	67
12. DISCUSSÃO	71
13. CONCLUSÃO	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
ANEXO 1: GERAL	I
ANEXO 2: CASO CLÍNICO 1	IV
ANEXO 3: CASO CLÍNICO 2	V
ANEXO 4: CASO CLÍNICO 3	IX
ANEXO 5: CASO CLÍNICO 4	X

Índice de Figuras

Figura 1: Forma esquemática da hipófise em corte mediano A – Gato; B – Cão (Konig & Liebich, 2020).....	Erro! Marcador não definido.
Figura 2: Eixo pituitário-adrenocortical em cães HAC-AD (esquerda) e em cães com HAC-HD (direita).	24
Figura 3: Radiografia lateral abdominal com mineralização na glândula adrenal esquerda (seta) (Holland, 2020).....	33
Figura 4: agens de RM com aquisições transversais foram avaliadas para mostrar o tumor hipofisário nos seguintes pontos de tempo: pré-tratamento de radiação (A), 102 (B), 196 (C) e 378 (D) dias após a radioterapia (Sawada et al., 2018).	43
Figura 5: Ferida aberta após encerramento cirúrgico. Setas: Nova ferida no local de contacto com o colar Isabelino. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.	46
Figura 6: Imagens ecográficas das glândulas adrenais. A – Adrenal esquerda com 7,0 mm. B – Adrenal direita com 5,7mm. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.	48
Figura 7: A – Lesão cutânea. B – A mesma lesão 19 dias após. C – Nova lesão após cicatrização da lesão presente em A e B. D – Fragmento cutâneo que se destacou num processo de contenção. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.	50
Figura 8: Doente em consulta de acompanhamento 9 meses após início do tratamento com trilostano. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.....	51
Figura 9: Imagem ecográfica das glândulas adrenais. A - Adrenal esquerda com 11.8mm. B - Adrenal direita com 5.6mm. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.	55
Figura 10: Imagens radiográficas lateral do membro torácico esquerdo. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.....	61
Figura 11: Imagens do internamento. A - Descoloração da íris com derrame. B - Massa não cicatrizada com tecido necrosado. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.....	62
Figura 12: Imagens ecográficas das glândulas adrenais. A - adrenal esquerda com 12,6mm. B - adrenal direita com 5,7 mm. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.	65
Figura 13: Doente na primeira consulta com zonas de alopecia. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.	67

Figura 14: Questionário de pontuação clínica da síndrome de Cushing.	I
Figura 15: Questionário de Qualidade de Vida em Cushing.	II
Figura 16: Quantificação do Questionário de Qualidade de Vida em Cushing.	III

Índice de Tabelas

Tabela 1: Tabela representativa da casuística de consultas por especialidade.....	16
Tabela 2: Tabela representativa da casuística de cirurgia.	17
Tabela 3: Tabela representativa da casuística dos exames complementares de diagnóstico....	18
Tabela 4: Sinais clínicos mais frequentes em doentes com HAC. Adaptado de: Herrtage & Ramsey, (2012); Peterson, (2012); Feldman, (2015); Ramsey & Herrtage, (2017) & Knight <i>et al</i> , (2018)	28
Tabela 5: Parâmetros de Hematologia, Bioquímicas Séricas e Urinálise em animais com HAC. Adaptado de: Herrtage & Ramsey, (2012); Peterson, (2012); Feldman, (2015); Ramsey & Herrtage, (2017) & Knight <i>et al</i> , (2018).....	31
Tabela 6: Testes endócrinos funcionais – adaptado de Herrtage & Ramsey, (2012); Peterson, (2012); Feldman, (2015); Ramsey & Herrtage, (2017) & Bruyette, (2020).	37
Tabela 7: Teste de supressão com baixas doses de dexametasona.....	48
Tabela 8: Controlos com testes de estimulação com ACHT – 17 dias, 47 dias e 77 dias após o diagnóstico.....	49
Tabela 9: Questionário de Qualidade de Vida em Cushing realizado ao animal antes e após estabilização com trilostano.....	52
Tabela 10: Pontuação Clínica da síndrome de Cushing antes e após tratamento com trilostano.	52
Tabela 11: Resultados do hemograma realizado no check up.....	54
Tabela 12: Resultados das análises bioquímicas realizadas no check-up.	55
Tabela 13: Resultados da quantificação de cortisol.....	56
Tabela 14: Resultados do teste de estimulação com ACTH.....	56
Tabela 15: Resultados do Teste de supressão com baixas doses de dexametasona.	57
Tabela 16: Resultados das análises bioquímicas de acompanhamento.	57
Tabela 17: Resultados do teste de estimulação com ACTH 7 meses após o diagnóstico.	58
Tabela 18: Resultados do teste de estimulação com ACTH um ano após o diagnóstico.	59
Tabela 19: Questionário de Qualidade de Vida em Cushing realizado ao animal antes e após estabilização com trilostano.....	60
Tabela 20: Pontuação Clínica da síndrome de Cushing antes e após tratamento com trilostano.	60
Tabela 21: Resultados das análises bioquímicas.	63
Tabela 22: Resultados do hemograma.....	63

Tabela 23: Resultado da prova de supressão com baixas doses de dexametasona.....	65
Tabela 24: Resultados do tempo de coagulação.....	65
Tabela 25: Resultados das análises bioquímicas realizadas na consulta pré cirúrgica.....	68
Tabela 26: Resultados do teste de estimulação com ACTH na consulta pré-cirúrgica.....	69
Tabela 27: Resultados dos controlos com o teste de estimulação com ACTH: 21 dias, 42 dias e 63 dias após a consulta pré cirurgica.	69
Tabela 28: Resultados das análises bioquímicas.	IV
Tabela 29: Análises bioquímicas realizadas 4 meses após início de tratamento.....	IV
Tabela 30: Resultados da quantificação da T4 total.	V
Tabela 31: Resultados do hemograma um mês após o início do tratamento com trilostano.....	V
Tabela 32: Resultados do hemograma 3 meses após o diagnóstico.	VI
Tabela 33: Resultados das análises bioquímicas 3 meses após o diagnóstico.....	VI
Tabela 34: Resultados das análises bioquímicas 7 meses após o diagnóstico.....	VII
Tabela 35: Resultados das análises bioquímicas um ano após o diagnóstico.	VIII
Tabela 36: Resultados do ionograma.....	IX
Tabela 37: Resultados do segundo hemograma realizado.....	IX
Tabela 38: Análises bioquímicas realizadas no último controlo.	X

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Gráfico ilustrativo das espécies observadas na totalidade das atividades clínicas..	18
Gráfico 2: Variação de peso desde o diagnóstico.....	51
Gráfico 3: Controlos da evolução da ALT e da ALP.	59

Casuística do estágio curricular

O estágio curricular, no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV), da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (FMV-ULHT), concretizou-se na área clínica médica e cirúrgica de animais de companhia. Teve a duração de 22 semanas, período compreendido entre 20 de setembro de 2020 e 17 de fevereiro de 2021, e realizou-se na Clínica Veterinária VetSesimbra, sob a supervisão do orientador Dr. Luís Nunes. O período laboral foi de oito horas diárias, em regime rotacional, de segunda-feira a sábado.

Consultas

Durante o período de estágio, existiu a oportunidade de participar ativamente nas atividades inerentes à clínica, bem como assistir a consultas de diferentes especialidades, que se encontram discriminadas na tabela 1. Ao longo das consultas, foi possível realizar o exame de estado geral e, conjuntamente com o médico veterinário, ponderar os exames complementares, refletir acerca dos diagnósticos diferenciais, chegar a um diagnóstico e, por fim, discutir o plano terapêutico apropriado. Em consultas de medicina preventiva, a autora realizou vacinações, desparasitações e colocação de identificação eletrónica.

Cirurgias

Foi também permitida a participação ativa em cirurgias, tanto na sua preparação – através do acolhimento do animal, discussão e elaboração de protocolos anestésicos, administração de fármacos, tricotomia, colocação do tubo endotraqueal, posicionamento do doente na mesa cirúrgica e da assepsia – como na cirurgia, desempenhando a função de segundo cirurgião, anestesista ou circulante. O acompanhamento e monitorização dos doentes no pós-cirúrgico foi igualmente constante. Este estágio ofereceu também a oportunidade de realizar, como primeiro cirurgião, de forma autónoma e supervisionada, cirurgias de tecidos moles como ovariectomias e orquiectomias e higienização da cavidade oral. A casuística cirúrgica está discriminada na tabela 3.

Exames complementares de diagnóstico

O auxílio nos exames complementares de diagnóstico também foi constante ao longo do estágio. Em contexto laboratorial foi executada a colheita, o processamento e interpretação de resultados de amostras sanguíneas, assim como a realização de testes rápidos de *snap* e

preparação e observação de citologias ao microscópio ótico. Também foi possível participar na realização e interpretação de exames imagiológicos – radiografias, radiografias com contraste baritado, eletrocardiogramas, ecografias abdominais e ecocardiografias. Com estes últimos, realizaram-se procedimentos de cistocentese e drenagens abdominais, torácicas e cardíacas. A casuística inerente à atividade dos exames complementares de diagnóstico está descrita na tabela 2.

Internamento e Cuidados Intensivos

Relativamente ao internamento e aos cuidados intensivos, a autora prestou auxílio no cuidado de 141 animais internados através da monotorização, alimentação, cateterização, colocação de algalias, administração e cálculos de fluidoterapia e administração de medicações por via oral, intravenosa, intramuscular e subcutânea, bem como em tratamentos de quimioterapia e transfusões sanguíneas.

De acordo com o gráfico 1, a espécie mais observada ao longo deste estágio curricular foi o cão, seguido pelo gato e pelos animais exóticos, com um total de 411, 252 e 10 animais, respetivamente, tendo em consideração a totalidade das atividades clínicas.

Durante este período de aprendizagem foi possível assistir a uma formação da *Royal Canin*[®] – relativa à nutrição em animais com obesidade – e a uma reunião da *ESAVS Oncology* – acerca da efetividade e da experiência do uso de Stelfonta[®] (Tiglato de tigilanol) em mastocitomas com apresentação de casos clínicos.

A importância deste estágio curricular residiu em complementar e aplicar todo o percurso teórico do MIMV, aproximando a autora da realidade prática da Clínica e Cirurgia de Animais de companhia. Ao longo do mesmo foi permitida uma participação ativa em todas as atividades clínicas o que possibilitou o desenvolvimento do raciocínio clínico e da comunicação com os tutores e colegas e aplicação dos conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo do mestrado integrado em medicina veterinária.

Tabela 1: Tabela representativa da casuística de consultas por especialidade.

Especialidade	Cães	Gatos	FA	FRe
Medicina Preventiva	89	39	128	23,40%
Pós-Cirúrgica	41	25	66	12,07%
Dermatologia	37	8	45	8,23%
Oncologia	29	16	45	8,23%
Gastroenterologia	38	6	44	8,04%
Endocrinologia	23	9	32	5,85%
Urgências	27	5	32	5,85%
Urologia/Nefrologia	7	19	26	4,75%
Doenças parasitárias	24	0	24	4,39%
Ortopedia	19	2	21	3,84%
Oftalmologia	11	5	16	2,93%
Cardiologia	12	1	13	2,38%
Odontologia	5	8	13	2,38%
Neurologia	12	0	12	2,19%
Exóticos			10	1,81%
Pneumologia	5	5	10	1,81%
Nutrição	5	0	5	0,91%
Reprodução	4	0	4	0,73%
Comportamento	1	0	1	0,18%
Total	389	148	547	

Tabela 2: Tabela representativa da casuística de cirurgia.

	Cirurgia	Número de doentes
Cirurgia de tecidos moles	Ovariohisterectomia	27
	Orquiectomia	19
	Exérese de massas	9
	Enterotomia	6
	Gastrotomia	3
	Mastectomia unilateral	3
	Ovariectomia	2
	Uretrotomia	1
	Cistotomia	1
	Colonopexia	1
	Herniorrafia	1
	Gastropexia	1
	Esplenectomia	1
	Resolução de otohematoma	1
Cirurgia odontológica	Higienização da cavidade oral / Extração dentária	12
	Exérese de massa bucal	2
Cirurgia oftalmológica	Enucleação	2
	Flap da conjuntiva	1
Endoscopia	Digestiva	6
	Rinoscopia	2
Cirurgia ortopédica	Amputação de dígito	1
	Trocleoplastia	1
	Exérese da cabeça do fémur	1
TOTAL		104

Tabela 3: Tabela representativa da casuística dos exames complementares de diagnóstico.

Exame complementar	Cão (FA)	Gato (FA)	FA	FRe
Análises bioquímicas	61	49	110	26,00%
Radiografias	59	31	90	21,28%
Hemograma	29	21	50	11,82%
Teste <i>snap</i>	25	10	35	8,27%
Ecografia abdominal	21	13	34	8,04%
Análises endócrinas	25	9	34	8,04%
Ionograma	21	12	33	7,80%
Teste de fluoresceína	7	2	9	2,13%
Ecocardiograma	8	0	8	1,89%
Urianálise	3	4	7	1,65%
PAAF	5	2	7	1,65%
Eletrocardiograma	4	0	4	0,95%
Biopsia trocânter	2	0	2	0,47%

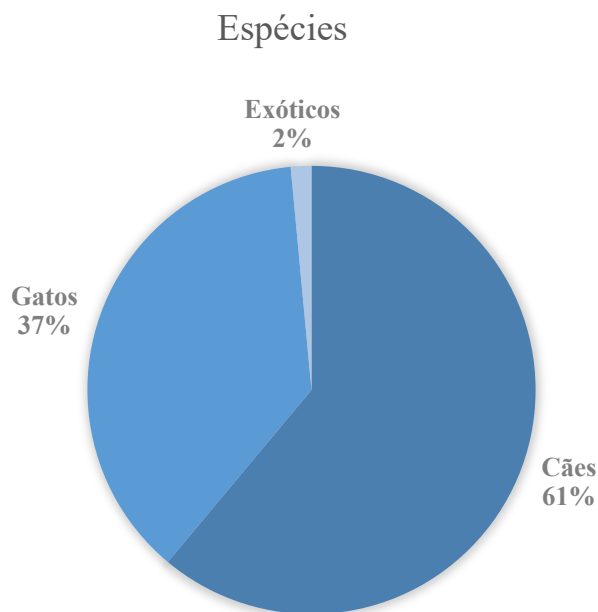


Gráfico 1: Gráfico ilustrativo das espécies observadas na totalidade das atividades clínicas.

Introdução

O hiperadrenocorticismo (HAC), também conhecido pelo epónimo “Síndrome de Cushing”, foi descrito pela primeira vez na literatura em 1932, pelo neurocirurgião Harvey Cushing, então professor de cirurgia na Universidade de *Harvard*, que expôs clinicamente um grupo de pessoas com pequenos adenomas hipofisários basófilos (Cushing, 1969). Esta endocrinopatia é caracterizada por um conjunto de sinais clínicos provocados pela exposição crónica a concentrações elevadas de glucocorticoides (Nieman, 2018).

O HAC é comum em cães, ao contrário do que se verifica em gatos e humanos, onde é relativamente raro (Kooistra, *et al.*, 2009; Boland & Barrs, 2017; Sanders *et al.*, 2018; Lun & Boston, 2020). O HAC pode ter origem iatrogénica ou na produção endógena excessiva de cortisol (Galac *et al.*, 2010; Pérez-Alenza & Melián 2017).

Esta endocrinopatia afeta maioritariamente animais de meia-idade a mais velhos, causando um impacto substancial na sua qualidade de vida (Behrend, 2015; Boland & Barrs, 2017). Embora os tratamentos médicos disponíveis sejam eficientes no controlo dos sinais clínicos e no melhoramento da sobrevida (Nagata *et al.*, 2016), uma vez realizado o diagnóstico de HAC, a decisão terapêutica deverá ser ponderada (Lemetayer & Blois, 2018). É necessário ter em consideração que, a menos que o doente seja tratado cirurgicamente, o HAC é uma condição crónica que persistirá durante toda a vida do animal (Pérez-Alenza & Melián 2017).

1. Anatomia e fisiologia

O corpo animal representa um dos sistemas mais complexos da natureza. Apesar da sua complexidade e funcionalidade incrivelmente eficazes, o controlo das funções básicas é realizado por apenas dois sistemas: o nervoso e o endócrino (Greco & Stabenfeldt, 2013b).

1.1. Hipotálamo

O sistema endócrino está envolvido no controlo das funções fisiológicas de metabolismo, crescimento e reprodução. Este interage com um outro sistema regulador principal, o sistema nervoso, coordenando atividades que requerem um controlo rápido. A interface entre ambos ocorre maioritariamente no hipotálamo (Petroff & Greco, 2020).

O hipotálamo localiza-se na base do diencéfalo ventral e é limitado rostralmente pelo quiasma ótico, caudalmente pelos processos mamilares, lateralmente pelos lobos temporais, dorsalmente pelo tálamo e ventralmente continua-se pelo infundíbulo que o conecta à hipófise. Este coordena a atividade hipofisária através da libertação de peptídeos e aminas que controlam a secreção de hormonas pela hipófise (Vala *et al.*, 2013).

1.2. Hipófise

A hipófise, também designada de glândula pituitária, produz hormonas essenciais e modula as secreções produzidas por outras glândulas endócrinas. É um órgão de dimensões reduzidas, ímpar e que se encontra suspenso pelo infundíbulo, por baixo do diencéfalo, na fossa hipofisária do osso esfenóide, entre o quiasma ótico e o corpo mamilar (Dyce *et al.*, 2010; Goff, 2015; König & Liebich, 2020).

A hipófise é dividida em duas regiões com origens embriológicas diferentes, a adenohipófise ou hipófise anterior e a neurohipófise, também designada de hipófise posterior (figura 1) (Vala *et al.*, 2013; König & Liebich, 2020). A adenohipófise tem origem embriológica na bolsa de *Rathke*, que por sua vez se gera a partir da ectoderme. Já a neurohipófise, desenvolve-se de uma invaginação ventral da ectoderme neural (Junqueira & Carneiro, 2017).

1.2.1. Neurohipófise

A neurohipófise abrange a *pars nervosa* e o infundíbulo (Junqueira & Carneiro, 2017), localiza-se caudalmente à adenohipófise e é uma extensão neural do hipotálamo (König & Liebich, 2020). É responsável por secretar vasopressina e ocitocina (Petroff & Greco, 2020).

1.2.2. Adenohipófise

As principais hormonas geradas pela adenohipófise são a somatotrofina, a prolactina, a estimuladora da tiroide (TSH), a folículo-estimulante, a luteinizante e a corticotrofina (ACTH) (Aspinall & Cappello, 2020).

A hipófise anterior é dividida em três secções: *pars distalis*, *pars tuberalis* e *pars intermedia* (Vala *et al.*, 2013; König & Liebich, 2020). A *pars distalis* abrange 75% da massa da hipófise e é composta por cordões e ilhas de células epiteliais cubóides produtoras de hormonas. A *pars tuberalis* tem forma de funil e cerca o infundíbulo, enquanto que a *pars intermedia* se situa na porção dorsal da bolsa de *Rathke* (Junqueira & Carneiro, 2017).

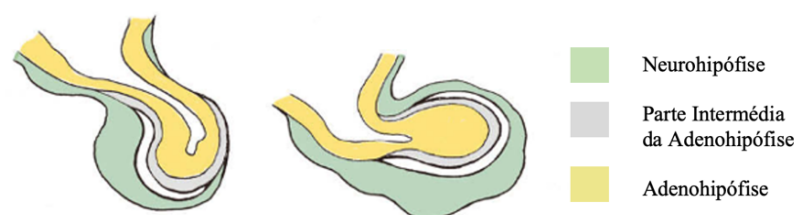


Figura 1: Forma esquemática da hipófise em corte mediano A – Gato; B – Cão (König & Liebich, 2020).

1.3. Glândula Adrenal

As glândulas adrenais são bilaterais, simétricas e localizam-se craniomedialmente aos rins (Petroff & Greco, 2020). No cão, a adrenal esquerda tem forma oval bilobada ou alongada e localiza-se ventrolateral à artéria aorta, entre as origens das artérias mesentérica cranial e renal esquerda. A adrenal direita tem forma triangular e situa-se dorso-lateral à veia cava caudal. No gato, ambas apresentam oval achatada (Dennis *et al.*, 2010).

Cada adrenal possui uma medula e um córtex onde se produzem hormonas diferentes e com origens embrionárias distintas (Konig & Liebich, 2020; Petroff & Greco, 2020).

1.3.1. Córtex adrenal

O córtex surge do epitélio celómico mesodérmico e produz hormonas esteroides, como cortisol, corticosterona, esteroides sexuais e aldosterona (Petroff & Greco, 2020). Assim, as hormonas do córtex adrenal são compostas essencialmente a partir do colesterol. A membrana do córtex contém recetores para as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que, após fixação, são absorvidas por endocitose (Reece & Rowe, 2017).

O córtex adrenal é dividido em três zonas que produzem três classes de esteroides adrenais: a glomerulosa (mineralocorticóides), a fasciculada (glucocorticóides) e a reticular (androgénios) (Norman & Henry, 2015a; Junqueira & Carneiro, 2017).

1.3.2. Medula adrenal

A medula ocupa a porção central da adrenal, surge da neuroectoderme e secreta hormonas como catecolaminas, epinefrina e norepinefrina. Estas auxiliam o corpo a preparar-se para situações de excitação ou de ameaça (Sturtz & Asprea, 2012; Plummer, 2014).

1.3.3. Circulação sanguínea

As glândulas adrenais recebem suprimento sanguíneo de ramos das artérias vizinhas (aorta abdominal, renal, abdominal cranial e frénica caudal). Os capilares seguem um percurso do córtex para a medula e formam uma rede capsular e medular (Konig & Liebich, 2020).

A medula tem um suprimento duplo – arterial e venoso. Os capilares da medula, em conjunto com capilares provenientes do córtex, formam as veias medulares que se unem para formar as veias adrenais (Junqueira & Carneiro, 2017).

2. Glucocorticoides e eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

2.1. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

O hipotálamo e a hipófise originam uma unidade funcional complexa que transcende a fronteira tradicional entre a neurologia e endocrinologia. Muitos elementos-chave destes sistemas não são unicamente endócrinos ou neurais (Meij *et al.*, 2010).

O Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal é a central para homeostasia, respostas ao *stress*, metabolismo energético e função neuropsiquiátrica (Miller, 2018).

2.2. Regulação hormonal

O regulador primário da atividade cortical adrenal é a hormona ACTH (Engelking, 2012). A secreção de glucocorticoides é controlada quase na integridade por essa mesma hormona, secretada na adenohipófise e controlada pela Hormona Libertadora da Corticotrofina (CRH) do hipotálamo. O cortisol tem efeito de *feedback* negativo no hipotálamo, diminuindo a produção de ACTH. Esse mecanismo auxilia no controlo da concentração plasmática de cortisol (Herrtage & Ramsey, 2012). No *feedback* negativo, se os sistemas no sangue residirem abaixo do limite fisiológico mínimo, a libertação de hormonas pelo hipotálamo aumenta. Pelo contrário, se a concentração se encontrar acima do limite fisiológico máximo, existe uma inibição na produção de hormonas pelo hipotálamo (Petroff & Greco, 2020).

A ACTH é uma hormona peptídica de 39 aminoácidos. A sua função é estimular a secreção de glucocorticóides do córtex adrenal. Durante a síntese, a ACTH é proveniente de uma molécula precursora, a pró-opiomelanocortina (POMC) (Behrend, 2015).

A CRH é um polipeptídeo de 41 aminoácidos que estimula os corticotróficos a libertar componentes da família das moléculas da POMC, como a ACTH (Petroff & Greco, 2020). O hipotálamo, ao secretar CRH no sistema portal hipofisário, exerce controlo sobre a secreção de ACTH pela *pars distalis*. Por sua vez, o ACTH estimula a secreção adrenocortical de cortisol, que inibe a secreção de hormonas hipotalâmicas e hipofisárias (Behrend, 2015).

As concentrações de cortisol plasmático livre influenciam a secreção de ACTH – níveis reduzidos estimulam a secreção e consequente libertação de glucocorticoides da zona fasciculada. Estímulos como o *stress* ativam a secreção de ACTH (Reece & Rowe, 2017).

2.2.1. Síntese, secreção, transporte, metabolismo e eliminação de glucocorticoides

A esteroidogénese abrange processos nos quais o colesterol é convertido em hormonas esteroides biologicamente ativas. O colesterol é armazenado na forma de éster, em células que

o sintetizam, sendo a hidrólise uma das etapas iniciais na formação de esteroides (Luu-The, 2013; Petroff & Greco, 2020).

O colesterol livre secretado das LDL serve como composto inicial na esteroidogénese. As enzimas do citocromo P-450 são responsáveis pela maioria das conversões enzimáticas do colesterol para as hormonas esteroides (Galac *et al*, 2010).

A hormona esteroide é transportada pelo sistema circulatório por uma proteína de transporte plasmática específica para tecidos-alvo distais (Norman & Henry, 2015a). As hormonas esteroides são lípidos e dependem da ligação às proteínas plasmáticas para o transporte no sangue. Uma globulina específica, sintetizada no fígado e exportada para a circulação, com alta afinidade para o cortisol foi identificada – a globulina de ligação a corticosteroides (GBG). Do cortisol transportado no plasma cerca de 75% está ligado à GBG (Acconcia & Marino, 2018; Petroff & Greco, 2020). O papel fisiológico das proteínas de ligação circulantes é o tamponamento, evitando variações rápidas na concentração de cortisol plasmático, restringindo o fluxo de cortisol ativo para o órgão-alvo e protegendo este da degradação rápida e da excreção metabólica (Galac *et al*, 2010).

2.2.2. Mecanismos de ação dos glucocorticoides

O mecanismo de ação das hormonas adrenais é semelhante ao de outras hormonas lipofílicas, uma vez que têm a capacidade de penetrar na membrana celular e interagir no citoplasma com recetores citosólicos específicos. Este complexo é transferido para o núcleo, resultando na transcrição de certos genes e na síntese de proteínas específicas que afetam a ação biológica das hormonas adrenais (Petroff & Greco, 2020).

O catabolismo de proteínas e gorduras é estimulado para fornecer aminoácidos e ácidos gordos. Assim, o cortisol inibe a ação da insulina e, consequentemente, quando há cortisol em quantidades elevadas, promove a redução nas reservas de proteínas e gorduras (Herrtage & Ramsey, 2012). O cortisol aumenta e mantém os níveis de glicose no sangue através do processo bioquímico de gliconeogénese nas ações combinadas de células musculares, de gordura e do fígado, que envolve a conversão de aminoácidos em carboidratos (Englking, 2012; Norman & Henry, 2015b; Petroff & Greco, 2020).

Em quantidades elevadas, os glucocorticoides inibem etapas associadas à resposta inflamatória e imunológica (Englking, 2012). Consequentemente, o cortisol retarda a resposta do corpo à lesão e aumenta o tempo de convalescença (Plummer, 2014).

3. Etiologia e fisiopatologia

O HAC é caracterizado por alterações físicas e bioquímicas consequentes da exposição crónica a concentrações elevadas de glucocorticoides em circulação (O'Neill *et al.*, 2016; Lun & Boston, 2020), e pode ter origem espontânea ou iatrogénica (Herrtage & Ramsey, 2012). Existem outras causas, porém, extremamente raras (Bennaim *et al.*, 2019a).

3.1. Hiperadrenocorticismo espontâneo

O HAC espontâneo é frequente em cães, sendo que a maioria possui um tumor hipofisário secretor de ACTH, resultando em Hiperadrenocorticismo Hipófise-Dependente (HAC-HD). Contudo, cerca de 13 a 25% dos cães com HAC têm um tumor adrenocortical funcional secretor de cortisol, ou seja, Hiperadrenocorticismo Adrenal-Dependente (HAC-AD) (Bennaim *et al.*, 2018; Hoffman *et al.*, 2018).

Em gatos, embora o HAC espontâneo seja raro (Valentin *et al.*, 2014), cerca de 75% a 80% apresentam a forma HD da doença, enquanto os restantes 20% a 25% apresentam tumor unilateral da adrenal (figura 2) (Herrtage & Ramsey, 2012).

A diferenciação entre HAC-HD e AD pode ser efetuada por intermédio de testes bioquímicos e/ou exames imagiológicos (Schofield *et al.*, 2020).

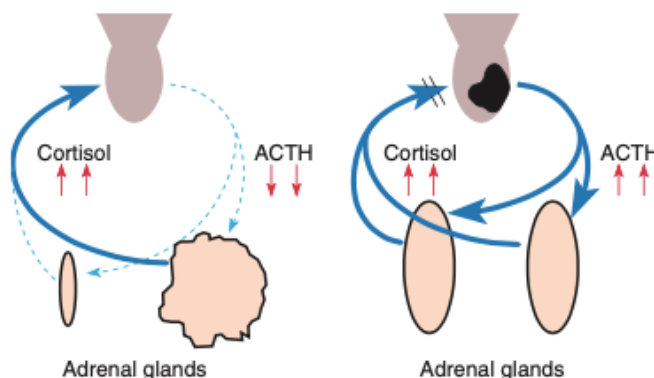


Figura 2: Eixo pituitário-adrenocortical em cães HAC-AD (esquerda) e em cães com HAC-HD (direita) (Nelson & Maggiore, 2020)

3.1.1. Hiperadrenocorticismo Hipófise-Dependente

Os tumores hipofisários são relativamente comuns em cães e cada vez mais descritos em gatos (Sanders *et al.*, 2021). O HAC-HD é cerca de cinco a seis vezes mais comum em cães, gatos e pessoas do que o HAC-AD (Feldman, 2015).

Aproximadamente 50% dos cães com HAC-HD têm tumores hipofisários microscópicos, enquanto que os restantes 50% apresentam dimensões em que a sua visualização

é possível com recurso a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) – regra geral têm dimensão superior a 3 – 4 mm de diâmetro. Destes, cerca de 10% a 20% são macrotumores (> 10 mm de diâmetro), e podem comprimir ou invadir estruturas adjacentes e desencadear sinais neurológicos como síndrome do macrotumor hipofisário. Embora descrito em gatos, a sua incidência não está determinada (Feldman, 2015; Nelson & Maggiore, 2020).

A inibição do *feedback* normal da secreção de ACTH pelo cortisol está ausente, como tal, a supersecreção crónica de ACTH culmina na secreção excessiva de cortisol, podendo originar hiperplasia adrenocortical (Herrtage & Ramsey, 2012; Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020). Nos cães, os tumores são maioritariamente benignos e os adenocarcinomas são raros (Herrtage & Ramsey, 2012; Behrend, 2020), sendo o tumor hipofisário mais comum o adenoma corticotrófico (Sanders *et al.*, 2021).

A patogénese dos tumores hipofisários que produzem ACTH torna-se cada vez mais evidente, tendo por base estudos que avaliam a expressão de genes e proteínas em humanos e cães. Desta forma, foram descritas duas teorias para explicar este processo: a policlonal (ou hipotalâmica) e a monoclonal. A primeira é representada pelo excesso de estimulação pela secreção de CRH hipotalâmica, que leva à hiperplasia corticotrófica e uma mutação somática de células hiperplásicas que forma um adenoma. Já a segunda, retrata a mutação somática de um único corticotrófico, levando à expansão clonal do tumor. Esta é a mais aceite, uma vez que a generalidade dos adenomas estudados ostenta esta origem (Bruyette, 2020).

3.1.2. Hiperadrenocorticismo Adrenal-Dependente

Os tumores adrenocorticais funcionais são, por norma, unilaterais, sem tendência relativamente a um lado. No entanto, apesar de raros, já foram descritos bilateralmente (Perez-Alenza & Melián, 2017). Em cães, a hiperplasia macronodular das adrenais já foi também descrita, existindo adrenomegália e múltiplos nódulos no córtex (Nelson & Maggiore, 2020).

Os tumores adrenais que provocam HAC são autónomos, funcionais e secretam quantidades excessivas de cortisol, independentemente do controlo da hipófise. O cortisol produzido suprime as concentrações plasmáticas de ACTH circulantes, provocando a atrofia cortical da adrenal não envolvida e da totalidade das células da adrenal envolvida. Histologicamente, a zona reticular exhibe-se reduzida, a fasciculada aumentada e a glomerulosa pode estar normal (Englking, 2012). Essa atrofia gera assimetria na dimensão das adrenais, que pode ser identificada com recurso a ecografia abdominal (Nelson & Maggiore, 2020).

A patogénese exata do HAC-AD não é clara, mas presume-se que a maioria dos casos representem uma variante anatómica da HAC-HD (Nelson & Maggiore, 2020).

Uma série de casos nos últimos 15 anos documentou os resultados da cirurgia adrenal em cães. Através do diagnóstico histopatológico, verificou-se que 75% dos tumores adrenais provinham do córtex adrenal e 23% da medula. Posto isto, 57% eram carcinomas e 39% eram adenomas (Lun & Boston, 2020). Nos gatos, e em comparação com os cães os tumores adrenais têm maior propensão para malignidade (Behrend, 2020). Nestes, mais de 50% dos tumores são adenomas e um pouco menos de 50% são carcinomas (Feldman, 2015).

3.2. Hiperadrenocorticismo Iatrogénico (HAC-Ia)

O HAC-Ia resulta da administração prolongada de quantidades excessivas de glucocorticóides exógenos por via injetável, oral, tópica ou oftálmica (Englking, 2012). Essa administração suprime as concentrações plasmáticas de ACTH circulante, provocando atrofia adrenocortical bilateral (Nelson & Maggiore, 2020). Devido aos efeitos de *feedback* negativo sustentado por esta exposição, as glândulas pituitárias e adrenal levam semanas a meses de recuperação antes de obterem um ACTH normal. Em contrapartida, o equilíbrio do cortisol é restaurado imediatamente após a descontinuação do tratamento (Englking, 2012).

Os cães, nomeadamente os de pequeno porte, são mais propensos a esta condição que os gatos (Osborne, 2018; Nelson & Maggiore, 2020).

3.3. Outras potenciais causas de hiperadrenocorticismo

Na literatura estão descritos casos de cães com HAC-HD e tumor adrenal funcional em simultâneo (Scott-Moncrieff, 2011). A avaliação endócrina destes animais é diagnóstica para HAC se o tumor hipofisário secretar ACTH e/ou o tumor adrenal cortisol (Behrend, 2015).

A secreção de cortisol induzida por alimentos encontra-se descrita, porém, é rara (Galac *et al.*, 2008).

Existe ainda a secreção ectópica de ACTH relacionada com tumores malignos – como carcinoide brônquico e feocromocitoma – que sintetizam e secretam ACTH (Lee *et al.*, 2020), existindo, pelo menos, três casos descritos em cães (Behrend, 2015), mas nenhum em gatos (Greco & Davidson, 2017). As concentrações de ACTH circulante e as taxas de secreção de cortisol podem ser extremamente altas (Newell-Price & Auchus, 2020).

Outra causa é o designado de HAC atípico, no qual o animal exhibe sinais clínicos próprios desta endocrinopatia, no entanto, apresenta valores de cortisol dentro do intervalo de referência (IR) e testes funcionais endócrinos normais (Behrend & Kennis, 2010).

4. Epidemiologia

4.1. Idade

O HAC desenvolve-se, por norma, em cães com idade igual ou superior a seis anos (idade média 10 anos). Contudo, já foi documentado em cães com menos de cinco anos (Nelson & Maggiore, 2020). O HAC-HD, apesar de invulgar, pode ser observado em idade inferior a um ano (Greco & Davidson, 2017).

Relativamente aos gatos, conforme Feldman, (2015), a idade média de 46 gatos com diagnóstico de HAC-HD foi de 11 anos (variação de 5 a 17 anos). Já a idade média de 15 gatos, cada um com HAC-AD foi de 11.9 anos (variação de 8 a 15 anos).

4.2. Raça

O HAC está diagnosticado em múltiplas raças como *Poodles*, *Dachshunds*, *Terrier*, Pastores Alemães e Australianos, *Beagles* e *Labrador Retrievers*. Os *Boxers* e os *Boston Terriers* aparentam ter maior predisposição para HAC-HD. Porém, este tende a ocorrer em cães de menor dimensão – 75% dos cães têm uma massa corporal inferior a 20 Kg. Cerca de 50% dos cães com HAC-AD pesam mais de 20 Kg (Nelson & Maggiore, 2020).

De acordo com a literatura, não existe predisposição racial em gatos (Behrend, 2020).

4.3. Sexo

Não existe predisposição sexual aparente, embora o HAC-AD seja diagnosticado mais vulgarmente em cadelas (Nelson & Maggiore, 2020). Em gatos, apesar da sugestão de uma ligeira tendência para as fêmeas, os principais estudos não indicam predisposição sexual (Peterson, 2012; Ramsey & Herritage, 2017; Behrend, 2020). Aparentemente, existe maior propensão para HAC espontâneo em gatos castrados precocemente (Feldman, 2015).

5. Sinais clínicos

A suspeita de HAC deve basear-se na história clínica e exame físico e o recurso a testes endócrinos funcionais deve realizar-se somente na presença de sinais clínicos consistentes (Behrend *et al.*, 2013).

Os sinais clínicos procedem dos efeitos gliconeogénicos, catabólicos, imunossupressores e anti-inflamatórios dos glucocorticoides que circulam em excesso (Lun & Boston, 2020). Os mais comuns são poliúria/polidipsia (PU/PD), polifagia, letargia, respiração ofegante, distensão abdominal, hepatomegalia, fraqueza muscular e manifestações dermatológicas (Herrtage & Ramsey, 2012; Bennaïm *et al.*, 2018; Nelson & Maggiore, 2020).

Das últimas, as mais comuns são alopecia, redução da espessura dérmica, comedões e calcinose cutânea. No entanto, também são observados hematomas, seborreia, cicatrização lenta, hiperpigmentação, atrofia dérmica e demodecose secundária (Gortel, 2020; Petroff & Greco, 2020). Podem ainda desenvolver-se manifestações incomuns como paralisia do nervo facial, rotura de ligamentos, pseudomiotonia, sinais neurológicos, anestro persistente e atrofia testicular (tabela 4) (Herrtage & Ramsey, 2012; Perez-Alenza & Melián, 2017).

Tabela 4: Sinais clínicos mais frequentes em doentes com HAC. Adaptado de: Herrtage & Ramsey, (2012); Peterson, (2012); Feldman, (2015); Ramsey & Herrtage, (2017) & Knight *et al*, (2018)

Sinal clínico	Cão (frequência %)	Gato (frequência %)
PU/PD	82 – 91%	79 – 90%
Alopecia	63 – 74%	29%
Distensão abdominal	67 – 73%	68 – 85%
Hepatomegália	50 – 67%	25 – 35%
Letargia	29 – 62%	40 – 60%
Polifagia	46 – 57%	60 – 75%
Fraqueza muscular	14 – 57%	-
Anestro persistente	54%	-
Atrofia testicular	29%	-
Alterações de peso	Aumento: 43 – 47%	Diminuição: 50 – 60% Aumento: 20 – 40%
Fragilidade cutânea	39%	60%
Atrofia muscular	35%	60 – 65%
Hiperpigmentação	23 – 30%	-
Comedões	25 – 34%	-
Calcinose cutânea	8 – 18%	-
Postura plantígrada	-	21%

Como o HAC espontâneo geralmente incide em animais geriátricos, os sinais podem inicialmente ser atribuídos ao envelhecimento. O progresso do distúrbio é geralmente insidioso e progressivo ao longo de meses ou anos (Herrtage & Ramsey, 2012; Lun & Boston, 2020).

Embora o HAC felino reúna bastantes semelhanças com o canino, existem diferenças significativas na manifestação clínica. Cerca de um terço dos gatos com HAC apresentam fragilidade cutânea. Esta condição é caracterizada por pele extremamente fina que lacera facilmente, deixando áreas desprovidas de pele (Peterson, 2012; Boland & Barrs, 2017). A combinação da difícil cicatrização e do aumento da suscetibilidade a infeções pode resultar em sépsis. Por norma, a cicatrização é acompanhada de deiscência (Herrtage & Ramsey, 2012;

Feldman, 2015; Boland & Barrs, 2017). Está associada a HAC-Ia ou espontâneo e aparenta ser mais comum em HAC-AD (Gortel, 2020).

6. Complicações associadas ao HAC

Secundariamente à exposição prolongada a níveis elevados de cortisol podem desenvolver-se complicações médicas (Nelson & Maggiore, 2020) como hipertensão arterial, Diabetes *Mellitus* (DM), hipercoagulabilidade, alterações neurológicas, urinárias e oftalmológicas, glomerulopatias, Mucocelo da Visícula Biliar (MVB) e hipotireoidismo.

Nos gatos, a hipertensão pode ser secundária ao HAC (Taylor *et al.*, 2017). Contudo, existem poucos dados acerca da incidência nesta espécie. Segundo José *et al.*, (2020b), a hipertensão sistémica está presente em 82% dos cães com HAC espontâneo. José *et al.*, (2020a), concluíram que um terço dos cães não hipertensos, aquando do diagnóstico, desenvolveram hipertensão durante o primeiro ano de tratamento com trilostano e requereram tratamento anti-hipertensivo.

A existência de hipertensão arterial e proteinúria é relevante para a progressão de doença renal crónica, sendo estes doentes propensos a complicações renais (Smets, *et al.*, 2012).

Relativamente à DM, ao que tudo indica existe uma relação entre esta e o HAC, porém, a frequência com que ocorrem em simultâneo em cães não é clara, já em gatos esta simultaneidade ocorre em cerca 80% dos casos (Behrend, 2015; Behrend, 2020).

A hipercoagulabilidade é um achado comum aquando do diagnóstico de HAC, que pode persistir após o tratamento da endocrinopatia e culminar em tromboembolismo pulmonar (TEP), vulgarmente envolvendo vasos pulmonares e causando desconforto respiratório agudo.

Os sinais neurológicos desenvolvem-se em 10 – 25% dos cães com HAC-HD, quando o tumor invade e comprime os tecidos envolventes. Estes sinais também estão descritos em gatos (Cross, *et al.*, 2012; Perez-Alenza & Melián, 2017). A taxa de crescimento do tumor é mais importante do que a sua dimensão. Os sinais incluem apatia, inapetência, perambulação, ataxia, pressão da cabeça contra objetos imóveis, movimentos circulares, postura anormal e comportamentos compulsivos (Herrtage & Ramsey, 2012; Menchetti *et al.*, 2019; Nelson & Maggiore, 2020).

A Infecção do Trato Urinário (ITU) consequente do HAC, encontra-se descrita em ambas as espécies, sendo mais frequente nos cães (Feldman, 2015). A infeção está relacionada com a retenção de urina na bexiga distendida, consequência do esvaziamento incompleto decorrente da fraqueza muscular (Herrtage & Ramsey, 2012). A hipostenúria e os efeitos anti-

inflamatórios dos glucocorticoides interferem na identificação de bactérias ou células inflamatórias (Nelson & Maggiore, 2020). O HAC está ainda associado à urolitíase por oxalato de cálcio em humanos e cães (Defarges, 2020).

O excesso de glucocorticoides pode inibir a função hipofisária em animais com HAC, evidenciado por diminuições da tiroxina total (T4) e da tri-iodotironina (T3) – causadas pela síndrome do doente eutireoidiano (Englking, 2012; Petroff & Greco, 2020).

Relativamente ao MVB, é uma acumulação anormal, intraluminal da biliar e/ou de muco no interior da vesícula biliar (Smalle *et al.*, 2015). Segundo um estudo de Mesich *et al.*, (2009) cães previamente diagnosticados com HAC têm 29 vezes mais probabilidade de apresentar MVB.

Por último, uma das complicações do HAC-HD é a cegueira, que tem como uma das causas a compressão do quiasma ótico pelo adenoma da hipófise. Outra consequência advém das alterações vasculares e metabólicas desta endocrinopatia (Blatter *et al.*, 2012). Dentro das alterações oftalmológicas, também se incluem as úlceras, que geralmente melhoram com mitotano e com a remissão do HAC (Webb & Cullen, 2021).

7. Exames complementares de diagnóstico

7.1. Análises laboratoriais

Os resultados dos exames laboratoriais devem ser interpretados de modo contextualizado com a história e o exame físico. Nenhum dos achados abaixo descritos é diagnóstico de HAC, uma vez que são também compatíveis com outras doenças. Contudo, a ausência de alterações características nas análises laboratoriais deve diminuir a suspeita desta endocrinopatia (Nelson & Maggiore, 2020).

A abordagem inicial para um animal suspeito de HAC inclui hemograma completo, bioquímica sérica e urinálise (tabela 5) (Zini & Berlanda, 2018).

7.1.1. Hemograma

As anomalias hematológicas características de HAC nos cães incluem leucograma de *stress*, que engloba linfopenia, eosinofilia, neutrofilia, monocitose, leucocitose com neutrofilia madura, eosinopenia e linfopenia. Em gatos, a linfopenia é o achado mais comum (Feldman, 2015; Behrend, 2020). Outras alterações são o aumento da contagem de plaquetas e, nos cães, ligeira eritrocitose, por estimulação direta da medula óssea ou questões de ventilação (Perez-Alenza & Melián, 2017).

A linfopenia resulta da destruição e redistribuição de linfócitos, a eosinopenia do sequestro de eosinófilos pela medula óssea e a neutrofilia e monocitose pela diminuição da migração capilar (Perez-Alenza & Melián, 2017)

Tabela 5: Parâmetros de Hematologia, Bioquímicas Séricas e Urinálise em animais com HAC. Adaptado de: Herrtage & Ramsey, (2012); Peterson, (2012); Feldman, (2015); Ramsey & Herrtage, (2017) & Knight *et al*, (2018)

Parâmetro	Frequência %	
	Cão	Gato
Hematologia		
Eritrócitos	Aumento: 9 – 17%	Diminuição: 8%
Linfopenia	14 – 79%	53%
Neutrófila	24%	54%
Eosinopenia	54 – 84%	54 – 60 %
Monocitose	30 %	20 – 25%
Trombocitose	38 – 79%	26%
Bioquímicas		
Aumento da ALP	76 – 98%	10 – 24%
Aumento da ALT	53 – 80%	35 – 40%
Hiperglicemia	34 – 57%	80 – 91%
Hipercolesterolemia	48 – 90%	30 – 51%
Hipocalémia	48%	6%
Aumento na concentração de creatinina	17%	29%
Concentração de ureia	Diminuição: 56%	Aumento: 52%
Urinálise		
Densidade urinária <1.015	60 – 66%	5 – 10%
Proteinúria	62 – 78%	79%
Cultura de urina positiva	10 – 50%	8%
Glicosúria	7,9%	85– 90%

7.1.2. Análises bioquímicas

Os parâmetros bioquímicos de HAC incluem enzimas hepáticas, colesterol e triglicéridos elevados. A hiperglicemia também é frequente (Greco & Davidson, 2017; Behrend, 2020). Alterações como hipocalémia, diminuição da concentração de ureia e aumento da concentração de creatinina também podem ser observadas (Knight *et al.*, 2019).

Relativamente às enzimas hepáticas, o aumento da fosfatase alcalina (ALP) é superior ao da alanina aminotransferase (ALT), porém, a ALP não é elevada no gato devido à ausência de um isómero esteroide nesta espécie (Greco & Davidson, 2017; Behrend, 2020). O aumento discreto da atividade da ALP em gatos é decorrente de DM não controlados (Peterson, 2012).

O aumento da ALT acredita-se que esteja relacionado com lesão hepática incitada pela acumulação de glicogénio nos hepatócitos. Em cães, o aumento da ALP equivale a 5 a 40 vezes o limite superior do IR e, por esta razão, é o teste bioquímico de triagem mais sensível para HAC. No entanto, também é o menos específico pois o aumento da atividade desta enzima ocorre devido ao facto dos glucocorticoides induzirem a síntese de uma isoenzima hepática específica da ALP, algo particular em cães (Herrtage & Ramsey, 2012).

O aumento das concentrações de colesterol e triglicerídeos é decorrente da estimulação da lipólise pelos glucocorticoides (Herrtage & Ramsey, 2012).

7.1.3. Urinálise

A urinálise em animais com HAC pode demonstrar proteinúria, hematúria, piúria e/ou bacteriúria e alterações na densidade urinária. Os cães apresentam baixa densidade urinária (geralmente <1,020), pelo contrário, os gatos, mantêm a densidade urinária por norma > 1,020 (Peterson, 2012). O HAC não deve por si só causar glicosúria, assim a presença de glicose na urina expressa a existência de outro problema, possivelmente DM (Behrend, 2015).

Como a ITU é frequente em animais com HAC, é comum a deteção de sangue ou células inflamatórias no sedimento de urina (Herrtage & Ramsey, 2012).

A proteinúria é um achado comum em cães com HAC não tratado. Esta pode ser motivada pela hipertensão glomerular e sistémica induzida por glucocorticoides, glomerulonefrite ou glomeruloesclerose. Regra geral, a proteinúria resolve-se com o tratamento do HAC (Nelson & Maggiore, 2020).

7.2. Imagiologia

A imagem das glândulas pituitária e adrenal deve ser incluída na avaliação diagnóstica dos animais com HAC espontâneo, de modo a estimar o prognóstico e escolher o tratamento (Bokhorst *et al.*, 2018).

7.2.1. Radiografia abdominal e torácica

Os achados radiográficos abdominais compreendem distensão abdominal, bom contraste pela deposição de gordura abdominal, distensão da bexiga, mineralização dos tecidos dérmico e subcutâneo em zonas de calcinose cutânea e hepatomegalia. Um fígado com dimensões reduzidas torna o HAC improvável (Bruyette, 2020). A hepatomegalia é observada com deslocamento caudal do eixo gástrico e arredondamento da margem hepática caudoventral

(Barrett, 2013). Os achados mais relevantes, mas menos comuns, são calcificação ou massa de tecido mole na área das adrenais (figura 3), sugestivo de tumor adrenal (Nelson & Maggiore, 2020).

A radiografia torácica pode revelar calcificação da traqueia e brônquios, TEP, infiltrados alveolares, dilatação da artéria pulmonar direita, cardiomegalia do lado direito e derrame pleural. A metástase de um carcinoma adrenocortical para o parênquima pulmonar é ocasionalmente visível neste exame (Bruyette, 2020; Nelson & Maggiore, 2020).



Figura 3: Radiografia lateral abdominal com mineralização na glândula adrenal esquerda (seta) (Holland, 2020).

7.2.2. Ecografia abdominal

A ecografia auxilia na diferenciação entre HAC-HD e AD (Behrend *et al.*, 2013), todavia, apresenta limitações e não deve ser utilizada como substituto dos testes hormonais (Melián *et al.*, 2021). Este exame demonstrou alta especificidade (100%), mas baixa sensibilidade (63,7%) na detecção de lesões. Contudo, a sensibilidade melhora com o aumento da dimensão da lesão (Pagani *et al.*, 2016). É usada para avaliar a dimensão e a forma das glândulas adrenais e para investigar anormalidades adicionais no abdômen – como cálculos urinários e invasão vascular. A largura da glândula adrenal é o parâmetro mais informativo (Nelson & Maggiore, 2020).

Pérez-López *et al.*, (2020) propuseram um IR para a espessura da glândula adrenal em gatos tendo por base dois grupos de peso corporal. A espessura máxima da glândula deve ser 3,9 mm em gatos com peso ≤ 4 Kg e 4,8 mm em gatos com peso de 4 – 8 Kg. Nos cães, Bento *et al.*, (2016), sugeriram que o uso de um único limiar para o tamanho da adrenal, independentemente do peso, é inadequado, podendo conduzir ao sub-reconhecimento de adrenomegalia em cães pequenos. Por sua vez, Melián *et al.* (2021) sugeriram quatro categorias de peso e limites superiores para a glândula adrenal esquerda em cães clinicamente saudáveis de 5,1 mm ($\geq 2,5$ –5 Kg), 5,5 mm (> 5 –10 Kg), 6,4 mm (> 10 –20 Kg) e 7,3 mm (> 20 –40 Kg), e para a glândula adrenal direita os limites superiores de 5,3 mm ($\geq 2,5$ –5 Kg), 6,8 mm (> 5 –10

Kg), 7,5 mm (> 10–20 Kg) e 8,7 mm (> 20–40 Kg). Concluíram, ainda, que a sensibilidade da ecografia para detetar adrenomegalia é alta quando são utilizadas quatro categorias de peso.

Nos casos de HAC-HD é comum a presença de adrenomegalia bilateral, embora haja a possibilidade de uma dimensão dentro dos IR. Já no HAC-AD, o principal achado é uma massa unilateral com uma glândula contralateral normal ou indetetavel (Benigni, 2011; Combes *et al.*, 2012).

7.2.3. Tomografia computadorizada

A TC e a RM são úteis no diagnóstico de tumores adrenais, hipofisários e hiperplasia adrenal e no planeamento cirúrgico. Delimitam o tamanho de uma massa e a sua infiltração nos vasos e órgãos circundantes bem como a sua posição (Del Magno *et al.*, 2016; Ramsey & Herritage, 2017; Nelson & Maggiore, 2020).

Os adenomas hipofisários são responsáveis pelo HAC-HD que apresentam adrenais aumentadas bilateralmente e simetricamente, sem evidência de massa. No HAC-AD, existe uma massa adrenal primária responsável pelos sinais clínicos. A TC permite avaliar o cérebro e as adrenais e diferenciar ambos (Wisner & Zwingenberger, 2015). O aumento de contraste por iodo auxilia na identificação (Nelson & Maggiore, 2020).

7.2.4. Ressonância magnética

Em casos de diagnóstico de HAC-HD, a RM cerebral é importante para planear o tratamento (Menchetti *et al.*, 2019; Hara, 2020). Este exame é útil para observar a presença de micro e macrotumores, especialmente quando os resultados dos testes endócrinos são ambíguos. Tumores hipofisários com diâmetro inferior a 3 mm podem não ser visíveis, e são mais facilmente visualizados com meio de contraste (Robertson, 2018). A RM é vantajosa relativamente à TC por detetar pequenos tumores hipofisários (Nelson & Maggiore, 2020).

7.3. Testes endócrinos funcionais

Nenhum dos testes tem 100% de precisão diagnóstica. No caso de um teste ser negativo, mas a suspeita de HAC permanecer, outro teste deve ser realizado. Com mais de um teste negativo, a possibilidade do doente não ter HAC deve ser considerada. No entanto, o doente pode ter HAC leve e os testes ainda não serem positivos. Nestes casos deve-se considerar testar novamente no período de três a seis meses (Behrend *et al.*, 2013).

7.3.1. Avaliação do desempenho diagnóstico dos testes de função adrenal

A sensibilidade e especificidade são utilizados para avaliar o desempenho dos testes. É importante compreender estes conceitos de modo a proceder à escolha adequada do teste e à sua interpretação. Os testes de alta sensibilidade são mais apropriados para triagem porque resultados falsos negativos são raros. Pelo contrário, os testes de alta especificidade são mais convenientes para confirmação de diagnóstico, uma vez que os resultados falsos positivos são incomuns (Knight *et al.*, 2019).

7.3.2. Testes de confirmação de diagnóstico

7.3.2.1. Concentração de cortisol basal

A medição basal do cortisol sérico, por si só, não fornece nenhum valor no diagnóstico de HAC (Nelson & Maggiore, 2020).

7.3.2.2. Rácio Cortisol/Creatinina Urinário (RC:CU)

O RC:CU, devido à sua alta sensibilidade, é útil para excluir HAC. Porém, uma sensibilidade similarmente alta pode ser obtida usando o Teste de Supressão com Doses Baixas de Dexametasona (TSDBD), que também pode diferenciar entre HAC-HD e AD. Pela sua baixa especificidade, o uso deste teste deve ser criterioso (Knight *et al.*, 2018).

Os resultados dentro do IR podem ocorrer em animais com HAC, no entanto são incomuns. O aumento da RC:CU em ambas as amostras de urina dão suporte, mas não é sinónimo de diagnóstico definitivo. Testes adicionais são indicados quando o RC:CU está aumentado ou normal e o quadro clínico sugere fortemente HAC (Nelson & Maggiore, 2020).

7.3.2.3. Teste de Estimulação com ACTH (Te-ACTH)

O Te-ACTH é indicado para triagem inicial de HAC pela sua especificidade moderada e baixa sensibilidade (Boland & Barrs, 2017). Este teste avalia a reserva adrenocortical, é *golden standard* para o diagnóstico de HAC-Ia e é útil para monitorizar o tratamento (Behrend *et al.*, 2013; Knight *et al.*, 2018). Contudo, não distingue com rigor HAC-AD de HD e o diagnóstico de HAC não deve ser excluído com base num resultado normal deste teste, quando os sinais são compatíveis com a endocrinopatia (Herrtage & Ramsey, 2012).

As concentrações de ACTH devem estar dentro do IR ou aumentadas no HAC-HD e diminuídas em casos de HAC-AD (Schofield *et al.*, 2020).

7.3.2.4. Teste de Supressão com Doses Baixas de Dexametasona

Behrend et al., 2013 consideram o TSDBD o teste de triagem de eleição, a menos que haja suspeita de HAC-Ia. Este é utilizado para avaliar a adaptação da resposta fisiológica de *feedback* negativo à administração de glucocorticoides exógenos. Em animais saudáveis, a secreção hipotalâmica da CRH é suprimida por pelo menos 24 horas, inibindo desta forma a secreção hipofisária de ACTH e a secreção adrenal de cortisol (Boland & Barrs, 2017).

O TSDBD pode confirmar HAC-HD, mas nunca HAC-AD (Schofield *et al.*, 2020). Em medicina veterinária, a sensibilidade e especificidade deste teste variam entre 85% - 100% e 44% - 73%, respetivamente (Bruyette, 2020).

7.3.2.5. Combinação de RC:CU e Teste de Supressão com Doses Altas de Dexametasona (TSDAD)

O teste de supressão de dexametasona oral – utilizado na Universidade de *Utrecht* – depende do RC:CU para estabelecer o diagnóstico de HAC e identificar HAC-HD (Nelson & Maggiore, 2020). A avaliação do RC:CU basais pode ser realizada em conjunto com um TSDAD. Esta combinação manifesta aumento da produção de cortisol e diminuição da sensibilidade ao *feedback* dos glucocorticoides (Behrend *et al.*, 2013).

Este teste combinado foi concebido para ser executado em ambiente doméstico. O tutor colhe a urina do seu animal em manhãs diferentes e no veterinário calcula-se o RC:CU. Se ambas as amostras sugerirem HAC, realiza-se a segunda fase do teste. Nesta, o tutor deve administrar ao animal 0,1 mg/Kg de dexametasona, PO, TID, começando de manhã. A terceira colheita de urina é realizada na manhã seguinte e novamente calculado o RC:CU. Um resultado < 50% da média das duas primeiras amostras é consistente com HAC-HD (Feldman, 2015).

7.3.3. Testes de diferenciação

7.3.3.1. Teste de Supressão com Doses Altas Dexametasona

O TSDAD possibilita a distinção entre o HAC-HD e o AD. Se ocorrer supressão, é provável que o doente tenha HAC-HD, caso contrário, a medição da concentração de ACTH endógena ou ecografia abdominal é recomendada. A ausência de supressão após a administração de dexametasona não atesta a presença de HAC-AD (Behrend *et al.*, 2013).

A administração de dexametasona diminui a secreção adrenocortical endógena de cortisol, através da supressão da síntese hipotalâmica e secreção de CRH, diminuindo a síntese

e a secreção de ACTH hipofisário. Sem o ACTH, as células adrenocorticais não sintetizam nem secretam cortisol (Feldman, 2015).

7.3.3.2. Teste de Concentração de ACTH Endógena (ACTH-e)

A concentração de ACTH endógeno não difere entre animais saudáveis e com HAC-HD, pelo que a sua medição não é útil como triagem. Este é o teste bioquímico mais preciso para diferenciar entre HAC espontâneos (Bruyette, 2020). Não é usado rotineiramente porque o TSDBD e a ecografia são mais eficientes na diferenciação (Nelson & Maggiore, 2020).

O HAC-HD é causado pela secreção hipofisária excessiva de ACTH. Em contraste, a secreção exagerada de cortisol – resultante de um tumor adrenal funcional – leva à diminuição da ACTH. Assim, é esperado que a concentração plasmática de ACTH endógeno seja alta em animais com HAC-HD e baixa no HAC-AD (Bennaim *et al.*, 2019b).

Tabela 6: Testes endócrinos funcionais – adaptado de Herrtage & Ramsey, (2012); Peterson, (2012); Feldman, (2015); Ramsey & Herrtage, (2017) & Bruyette, (2020).

Teste	Componentes	Procedimento	Resultado *
TSDBD	Fosfato de dexametasona sódica ou polietilenoglicol: Cão: 0,01–0,015 mg/Kg IV Gato: 0,10 mg/Kg IV	Amostra de sangue: 1) Antes da administração 2) 4 h após 3) 8 h após	Cão: >1,4 µg/dl 8h após Gato: > 1 µg/dl 8h após
Te-ACTH	Cosintropina ou tetracosactrina: Cão: 5µg/Kg IV ou IM Gato: 0,125mg IV	Amostra de sangue: 1) Antes da administração 2) 60 min após	Cão: > 22 µg/dl Gato: > 14 µg/dl
RC:CU	Colheita de urina	Colher urina por 2 ou 3 manhãs consecutivas	Cão: >10x10 ⁶ Gato: > 3,6x10 ⁵
TSDAD	Fosfato de dexametasona sódica: Cão: 0,1 mg/Kg IV Gato: 1,0 mg/Kg IV	Amostra de sangue: 1) Antes da administração 2) 4 h após 3) 8 h após	Cão e gato: >1,4 µg/dl 8h após
ACTH-e		1) O sangue é colhido para tubos EDTA 2) Centrifuga-se e coloca-se em tubos de plástico e congela-se até à análise.	Cão: HAC-HD >6,2 pmol/l; AD <1,1 pmol/l Gato: > 4 pmol/l

*Devem sempre ser consultados os IR do laboratório.

7.3.3.3. Outros testes

A medição de cortisol capilar está aumentada em casos de HAC (Brossaud *et al.*, 2021). Este método não invasivo pode revolucionar o diagnóstico de HAC espontâneo caso os resultados sejam sensíveis e específicos (Feldman, 2015). Num recente estudo de medicina humana, mensuraram não só o cortisol, como também a concentração de cortisona capilar. No HAC a concentração de cortisol evidenciou uma sensibilidade de 92 e a de cortisona de 100% e especificidade de 91 e 99%, respetivamente (Brossaud *et al.*, 2021).

Um teste combinado concilia o Te-ACTH para triagem com o TSDAD para diferenciação. Como o diagnóstico de HAC é baseado nos resultados do Te-ACTH, o teste de combinação tem uma sensibilidade menor do que o TSDBD (Behrend *et al.*, 2013).

8. Tratamento

8.1. Tratamento médico

Uma vez obtido o diagnóstico de HAC, as decisões de tratamento são individualizadas e influenciadas por fatores como etiologia, restrições financeiras, nível de compromisso envolvido no tratamento, consideração da relação risco/benefício, tamanho e localização do tumor e comorbidades (Lemetayer & Blois, 2018; Tritos & Biller, 2018).

No passado, múltiplos princípios ativos foram estudados para tratamento de HAC. Até há 30 anos, o mitotano era o fármaco de excelência, contudo, atualmente, o trilostano é o tratamento médico de eleição. Nos últimos anos, vários estudos de terapêuticas alternativas foram publicados com resultados promissores (Golinelli *et al.*, 2020).

8.1.1. Mitotano

O mitotano deve ser ponderado em doentes que não apresentam melhoria dos sinais clínicos, apesar do aumento da dose de trilostano (Golinelli *et al.*, 2020), como no caso clínico descrito por Park *et al.*, (2021), no qual a resposta ao mitotano foi melhor do que ao trilostano. Este fármaco deriva do inseticida diclorodifeniltricloroetano e provoca necrose gradual das zonas fasciculada, reticulada e, em doses altas, da glomerulosa (Bruyette, 2020).

A dose de mitotano durante o tratamento de indução é de cerca de 50 mg/Kg/dia, BID. A posologia diária é reduzida para 25-35 mg/Kg em cães sem polidipsia ou com DM concomitantes. A administração de prednisona (0,25 mg/Kg SID) durante a indução é uma preferência médica, mas caso não seja incluída no tratamento, deve ser disponibilizada ao tutor para emergências (Nelson & Maggioro, 2020). Nos gatos, a dose inicial é de 25-50 mg/Kg/dia,

contudo nesta espécie é comum a falha da supressão da função adrenocortical e as reações adversas comuns, não sendo, portanto, recomendado nesta espécie (Peterson, 2012). O mitotano em doses de indução é, por norma, administrado durante 5 - 10 dias, até que o consumo de água reduza para <100 ml/Kg/dia. O animal deve ser reavaliado com Te-ACTH (Bruyette, 2020).

8.1.2. Trilostano

O trilostano é um esteroide sintético que inibe competitivamente a 3- β -hidroxisteróide desidrogenase. Os efeitos secundários deste fármaco são letargia, diarreia e diminuição do apetite (Schofield *et al.*, 2020). No entanto, um estudo de King & Morton (2017) demonstrou que um pequeno subgrupo pode desenvolver hipoadrenocorticismo iatrogénico.

A principal indicação para o uso de trilostano é o HAC-HD, porém, também pode ser usado no AD, quando a cirurgia não é possível (Galac, 2015). O propósito do trilostano é reduzir os níveis de cortisol sérico a concentrações que permitam a resolução dos sinais clínicos. Para tal, é essencial acompanhamento clínico articulado com avaliação laboratorial (Golinelli *et al.*, 2020).

Em cães, a dose inicial de trilostano é de 1-2 mg/Kg por dia, PO, contudo, aumentos da dose são necessários para atingir o controlo clínico (Sanders *et al.*, 2018). A dose final encontra-se na faixa dos 3-8 mg/Kg/dia. Esta pode ser dividida e administrada BID de modo a atingir o controlo mais rápido e eficaz (Schofield *et al.*, 2020). Nos gatos a dose inicial é de 15-30 mg/Kg/dia (Peterson, 2012). Embora a farmacocinética do trilostano em gatos não esteja estabelecida, este é geralmente tolerado e eficiente para HAC felino (Boland & Barrs, 2017).

Este tratamento é comumente monitorizado por meio de uma combinação de sinais clínicos e te-ACTH realizado duas a quatro horas após a administração de trilostano, embora esse teste nunca tenha sido validado para esse fim. Em certos países, é caro ou difícil de obter. Têm sido reunidos esforços para encontrar uma alternativa ao te-ACTH e julga-se que uma medição de cortisol obtida no momento da próxima dose de trilostano (o chamado "cortisol pré-trilostano") seja eficiente. Esta técnica aparenta ser mais económica, fácil e melhor correlacionada com o controlo clínico do que a realização de te-ACTH (Macfarlane *et al.*, 2016; Ramsey, 2019). Todavia, o cortisol pré-trilostano não é uma ferramenta de monitorização perfeita e as medições de cortisol devem ser interpretadas à luz dos sinais clínicos e tem limitações em cães agressivos ou stressados (Schofield *et al.*, 2020).

O método ideal para monitorizar o tratamento com trilostano ainda é motivo de debate, por esse motivo têm sido estudados distintos métodos como está descrito no recente estudo de

Golinelli et al., (2021) onde se avaliam e compararam a eficácia de 12 métodos de monitorização.

8.1.3. Outros fármacos

8.1.3.1. Cetoconazol

O cetoconazol é um inibidor da esteroidogénese adrenal, utilizado nos últimos 30 anos em medicina humana como tratamento *off-label* de HAC (Pivonello *et al.*, 2020). Embora fosse mais usado no passado, é agora utilizado em países onde o mitotano e o trilostano estão indisponíveis e/ou quando não corrigem o hipercortisolismo ou originaram reações adversas. Em vários países, o seu uso foi restringido devido ao potencial de hepatotoxicidade em humanos (Bruyette, 2020). Nos gatos, o cetoconazol não é eficiente na supressão adrenocortical e não é aconselhado devido aos efeitos adversos (Peterson, 2012).

8.1.3.2. Levocetoconazol

O levocetoconazol diminui a síntese do cortisol através da inibição de enzimas na via esteroidogénica e apresenta menor risco de hepatotoxicidade e um perfil de efeitos secundários melhorado, em comparação com o cetoconazol (Fleseriu *et al.*, 2019).

8.1.3.3. Cabergolina

A cabergolina, é um agonista do receptor dopaminérgico D2 (Bruyette, 2020). Este fármaco tem como alvo a hipófise e é objeto de estudo como possível tratamento do HAC espontâneo (Golinelli *et al.*, 2020).

8.1.3.4. Ácido retínico

O ácido retínico demonstrou inibir a proliferação, invasão e crescimento tumoral *in vivo* e induz a diferenciação e apoptose em diferentes tipos de células (Bruyette, 2020). Não suprime apenas a síntese tumoral de POMC e ACTH, mas também o crescimento tumoral ao inibir a mitose e induzir a apoptose (Perez-Alenza & Melián, 2017). Estudos adicionais são necessários para avaliar a eficácia e segurança deste agente (Tritos & Biller, 2018).

8.1.3.5. Pasireotide (SOM 230)

A SOM 230 é um análogo da somatostatina e atua diretamente nos tumores para inibir a produção de ACTH (Nieman *et al.*, 2015; Perez-Alenza & Melián, 2017). Os cães tratados

expressam redução na concentração de cortisol urinário, concentração sérica de ACTH e na dimensão do tumor hipofisário. O pasireotida pode ser considerado quando não há resposta aos tratamentos convencionais (Perez-Alenza & Melián, 2017).

8.1.3.6. Selegilina (L-deprenil)

A selegilina é um inibidor da monoamina oxidase e da secreção de ACTH, aumentando o tónus dopaminérgico no eixo hipotálamo-hipófise. É recomendada em casos em que os sinais clínicos de HAC-HD são muito discretos e o risco do uso de trilostano ou de mitotano é alto (Herrtage & Ramsey, 2012). É também usada em doentes onde o custo de monitorizar eletrólitos e realizar te-ACTH é proibitivo. Este fármaco parece eficaz em doentes com enfermidade na *pars* intermedia com poucos efeitos secundários (Bruyette, 2020).

8.1.3.7. Mifepristona

A mifepristona é um fármaco promissor no hipercortisolismo subclínico e leve, mas atualmente não se encontra disponível na Europa (Braun & Reincke, 2020). Este fármaco é uma opção de tratamento útil em doentes com HAC endógeno (Brown *et al.*, 2020).

8.1.3.8. CUDC-907

A supremacia das terapias médicas atuais para HAC não exercem nenhuma ação no crescimento do tumor. Uma triagem de uma biblioteca de inibidores de quinase levou à identificação de um novo inibidor potente (CUDC-907) da secreção e crescimento de ACTH do tumor corticotrófico em modelos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*. Dada a sua potente eficácia combinada com segurança e tolerância comprovadas em ensaios clínicos, o CUDC-907 foi proposto como um tratamento promissor para HAC em humanos (Younes *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2020).

8.1.4. Combinação de protocolos

Na teoria, os fármacos podem ser combinados, no entanto, não existem dados válidos disponíveis sobre o HAC-AD e a terapia médica combinada. A combinação de metirapona e cetozolazol pode ser uma opção. Apesar disso, o doente deve ser monitorizado com exames laboratoriais regulares e eletrocardiogramas (Braun & Reincke, 2020).

Já a cabergolina e o ácido retinóico têm mecanismos de ação diferentes e, quando combinados, têm forte efeito sinérgico, principalmente em casos de tumores mistos. Este protocolo pode ser utilizado com segurança durante seis meses (Perez-Alenza & Melián, 2017).

A combinação de cabergolina e cetoconazol permite uma resolução rápida dos sinais clínicos devido ao efeito do cetoconazol e, em simultâneo, possibilita uma regulação positiva dos receptores D2 à medida que o adenoma hipofisário secretor de ACTH se torna mais sensível ao efeito da cabergolina (Perez-Alenza & Melián, 2017).

8.2. Tratamento cirúrgico

8.2.1. Adrenalectomia

A adrenalectomia é a remoção de uma ou ambas as glândulas adrenais e é realizada em tumores adrenais. A execução bilateral para o HAC-HD canino é controversa e raramente realizada, todavia tem demonstrado eficiência em gatos (MacPhail & Fossum, 2019).

A abordagem pode ser aberta ou laparoscópica. Uma abordagem pela linha média ventral permite que todo o abdómen seja explorado para metástases e permite uma única incisão para a realização de adrenalectomia bilateral. Uma incisão paracostal fornece melhor acesso à glândula adrenal, mas não permite a avaliação de outros órgãos quanto a metástases (MacPhail & Fossum, 2019). Antes da cirurgia é obrigatória a avaliação da invasão da veia cava, através de ecografia ou TC com contraste. Além disso, é essencial imagem torácica para excluir metástases pulmonares. Durante a cirurgia, é iniciada a suplementação com glucocorticoide IV (que se mantém até seis semanas após a cirurgia devido à atrofia adrenal contralateral) e imediatamente após a mesma, é necessário monitorizar e tratar possíveis anormalidades eletrolíticas e da pressão arterial (Schofield *et al.*, 2020).

As possíveis complicações graves deste procedimento são morte súbita, hemorragia e TEP. As menores tendem a não afetar o resultado geral (Behrend, 2015; Cavalcanti *et al.*, 2020). Embora a adrenalectomia seja controversa devido às altas taxas de mortalidade perioperatória descritas, os resultados de um estudo de Cavalcanti *et al.*, (2020) apoiam que em pequenos tumores sem invasão vascular esta cirurgia pode ser realizada com baixo risco. Appelgrein *et al.*, (2020) corroboram que com manejo adequado, os tumores adrenais podem ser extraídos com reduzidas complicações perioperatórias e baixa mortalidade.

Nos gatos o tratamento com trilostano é geralmente necessário nas 4 a 6 semanas precedentes da cirurgia para reverter o estado catabólico, melhorar a fragilidade e a cicatrização da pele e diminuir o potencial de complicações perioperatórias (Nelson & Maggiore, 2020).

8.2.2. Hipofisectomia

A cirurgia é a única modalidade de tratamento que alcança descompressão do cérebro e resolução rápida dos sinais neurológicos e endócrinos, ao mesmo tempo que apresenta intenção curativa (Riverburg *et al.*, 2021). As abordagens transesfenoidal, intracraniana e parafaríngea foram descritas para a hipofisectomia (MacPhail & Fossum, 2019). De modo geral, este procedimento apresenta riscos e pode ter um custo proibitivo para alguns tutores, contudo, é o único modo de abordar a massa diretamente (Owen *et al.*, 2018).

Os defensores da hipofisectomia sugerem que a maioria dos cães com HAC-HD são candidatos cirúrgicos e que esta é preferível ao tratamento médico a longo prazo. A criohipofisectomia transfenóide tem-se mostrado efetiva em gatos (MacPhail & Fossum, 2019).

A hipofisectomia transesfenoidal é um tratamento eficiente para HAC-HD em cães, com resultados aceitáveis a longo prazo. O tempo de sobrevivência e as frações livres de doença estão relacionados negativamente com a dimensão da hipófise, tornando a relação tamanho da pituitária/área cerebral um indicador de prognóstico (Van Rijn *et al.*, 2016; Hara, 2020).

Para além da cirurgia, tratamento médico e radioterapia adjuvantes, devem ser incluídos como uma opção de tratamento (Riverburg *et al.*, 2021).

8.3. Radioterapia

A radioterapia reduz a dimensão do tumor (figura 4) e diminui ou elimina os sinais neurológicos em animais com síndrome macrotumoral hipofisária. Os objetivos da radioterapia são redução do macrotumor, melhoria ou resolução dos sinais neurológicos e das manifestações clínicas e sobrevida prolongada com qualidade de vida (Nelson & Maggiore, 2020). A maioria dos doentes que recebe radiação apresenta sinais endócrinos persistentes e permanece sob tratamento médico durante e após a radioterapia. O recrescimento do tumor e hemorragia com retorno dos sinais neurológicos, são comuns (Riverburg *et al.*, 2021).

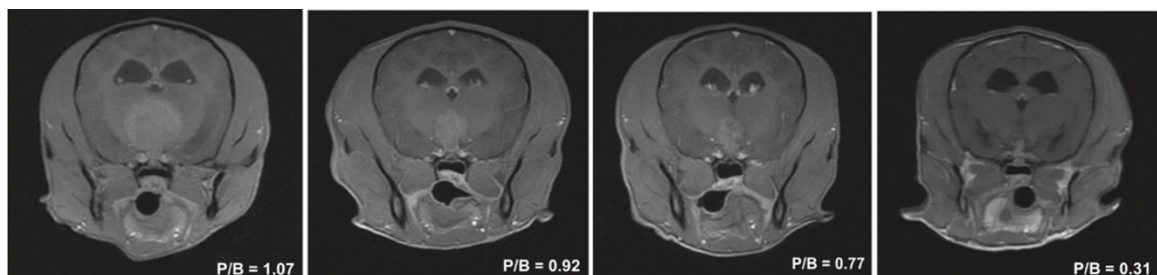


Figura 4: Imagens de RM com aquisições transversais foram avaliadas para mostrar o tumor hipofisário nos seguintes pontos de tempo: pré-tratamento de radiação (A), 102 (B), 196 (C) e 378 (D) dias após a radioterapia (Sawada *et al.*, 2018).

Neste sentido, da recorrência após a radioterapia, um estudo de Tahakkar *et al* (2019) sugere que o uso de cabergolina no período peri radioterapia não afetou a remissão inicial, mas foi associado ao aumento da recorrência após a remissão inicial. No entanto, afirmam ser necessários mais estudos com maior número de doentes e maior tempo de seguimento, bem como estudos básicos *in vitro* para elucidar os efeitos radioprotetores da cabergolina.

A radioterapia aparenta não afetar as concentrações plasmáticas de ACTH e cortisol sérico, sendo útil tratamento médico para hipercortisolismo. O acompanhamento clínico e RM são necessários para avaliar a progressão (Sawada *et al.*, 2018).

Os efeitos adversos mais comuns incluem alopecia parcial, eritema, otite externa leve e alterações oculares decorrentes da exposição à radiação (Schofield *et al.*, 2020).

9. Prognóstico

O prognóstico difere consoante a etiologia, o tratamento utilizado e a existência de patologias concomitantes ou complicações associadas. Segundo um estudo de Schofield *et al.*, (2019), não foi detetada uma diferença significativa nos tempos de sobrevida média em doentes com HAC-AD (596 dias) e HD (700 dias). Contudo, neste mesmo estudo o modelo multivariável final identificou os fatores de idade mais avançada no diagnóstico, maior peso corporal e ausência de alteração na dose inicial de trilostano como fatores de risco para maior possibilidade de morte. Estando estes resultados em conformidade com outros estudos já publicados.

No caso dos gatos o trilostano é a opção de tratamento médico que produz os tempos de sobrevivência mais prolongados. O tempo médio de sobrevivência num estudo com 15 gatos tratados com trilostano foi de 617 dias. A sobrevida prolongada e a cura podem ser alcançadas com adrenalectomia ou hipofisectomia, caso não ocorram complicações cirúrgicas imediatas. A radioterapia também pode atingir tempos de sobrevivência prolongados em gatos que respondem ao tratamento (Mellett *et al.*, 2013; Boland & Barrs, 2017).

Embora os sinais clínicos possam ser controlados com tratamento médico, a morte em última análise resulta dos efeitos debilitantes do tumor, complicações de trombose venosa ou outros distúrbios geriátricos (Nelson & Maggiore, 2020). A resposta do HAC felino ao tratamento médico é inferior em comparação com o HAC canino (Boland & Barrs, 2017).

10. Material e métodos

Neste relatório de estágio são descritos quatro casos clínicos – três de cães e um de gato – com diagnóstico de HAC e com diferentes apresentações clínicas. Todos eles foram acompanhados na Clínica Veterinária VetSesimbra e seguidos pela autora ao longo do período de estágio curricular e acompanhados após o término do mesmo.

As informações utilizadas na descrição de cada caso foram obtidas no decorrer das consultas através do registo em fichas clínicas de cada animal e de questionários cedidos aos tutores. Os exames complementares foram gentilmente cedidos pela clínica supramencionada.

Os testes endócrinos realizados nestes casos clínicos ou foram processados no laboratório interno da clínica – com a *Fuji Dri-Chem Immuno AU10Ve* – ou enviados para o laboratório externo *DNAtch*.

Na clínica VetSesimbra o *software* utilizado para recolha de dados é o Guruvet.

Em 2 dos 4 casos, foram utilizados o Questionário de Qualidade de Vida em *Cushing* e a Pontuação Clínica da síndrome de *Cushing*, ambos disponibilizados pelo laboratório *Dechra*[®].

Em nenhum destes doentes foi realizado algum procedimento tendo como intuito este relatório, não tendo este interferido com as decisões tomadas em cada caso.

11. Casos clínicos

11.1. Caso clínico 1

11.1.1. Resenha e anamnese

O caso clínico é referente a um gato, sem raça definida, fêmea em estado reprodutivo não fértil, com 12 anos de idade, sem acesso ao exterior e que coabita com um outro gato, sendo este aparentemente saudável. O doente não era vacinado e o estado da desparasitação interna era desconhecido, já a externa estava atualizada.

A alimentação consistia em ração seca e húmida de supermercado que ia variando.

Foi presente a consulta para reavaliação sete dias após um procedimento cirúrgico para encerramento de uma ferida. Esta reabriu, para além de que surgiram novas lesões, nomeadamente na região do pescoço (figura 5), onde a pele contactava diretamente com o colar isabelino.



Figura 5: Ferida aberta após encerramento cirúrgico. Seta: Nova ferida no local de contacto com o colar Isabelino. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.

11.1.2. História clínica

O gato foi presente a consulta, na clínica Vetsesimbra, pela primeira vez no dia 17 de julho, devido a uma ferida aberta, com cerca de 5 cm de diâmetro e história de perda de peso progressiva. De referir que o tutor associou o aparecimento a ferida à colocação da pipeta de desparasitação externa, cujo princípio ativo não foi possível identificar. Assim, o doente ficou internado para ser realizado o encerramento cirúrgico da ferida. No decorrer do procedimento detetou-se que a pele tinha espessura reduzida e frágil, sugestivo de fragilidade cutânea.

11.1.3. Exame de estado geral

Animal com condição corporal de 5/9, com 5,2 Kg de peso corporal. A temperatura retal era de 39,0°C, as mucosas rosadas e brilhantes, o tempo de repleção capilar (TRC) < 2 segundos e a frequência respiratória (FR) sem alterações, assim como a frequência cardíaca (FC). Não exibia sinais de desidratação. Apresentava-se com estado mental alerta e responsivo e temperamento ligeiramente agressivo. O pulso femoral estava presente, bilateral, forte e simétrico. Não foram palpáveis quaisquer massas ou organomegalias. Os linfonodos mandibulares, pré-escapulares e poplíteos encontravam-se sem alterações.

11.1.4. Lista de problemas

Elaborou-se a seguinte lista de problemas: atraso na cicatrização, fragilidade cutânea e perda de peso.

11.1.5. Diagnósticos diferenciais

Tendo em conta a história clínica e o exame físico ponderou-se os seguintes diagnósticos diferenciais: hiperadrenocorticismo, diabetes *mellitus*, hipertiroidismo e doença hepática com consequente défice nos fatores de coagulação.

11.1.6. Plano

Com a reabertura da ferida e o surgimento de novas lesões, o doente passou um dia na clínica para realização de exames complementares de diagnóstico como análises bioquímicas, ecografia abdominal e testes endócrinos (nomeadamente teste de supressão com doses baixas de dexametasona). Decidiu-se que as feridas teriam que cicatrizar por segunda intenção.

11.1.7. Exames complementares de diagnóstico

11.1.7.1. Análises bioquímicas

A análise revelou hipoglicémia 21 mg/dL (IR: 70-120), porém o laboratório confirmou que se tratava de um valor subestimado pelo consumo celular de glucose (tabela 28, anexo 2).

11.1.7.2. Ecografia abdominal

Na ecografia abdominal verificou-se uma adrenomegalia bilateral com a adrenal esquerda com 7mm e a direita com 5,7mm (figura 6).

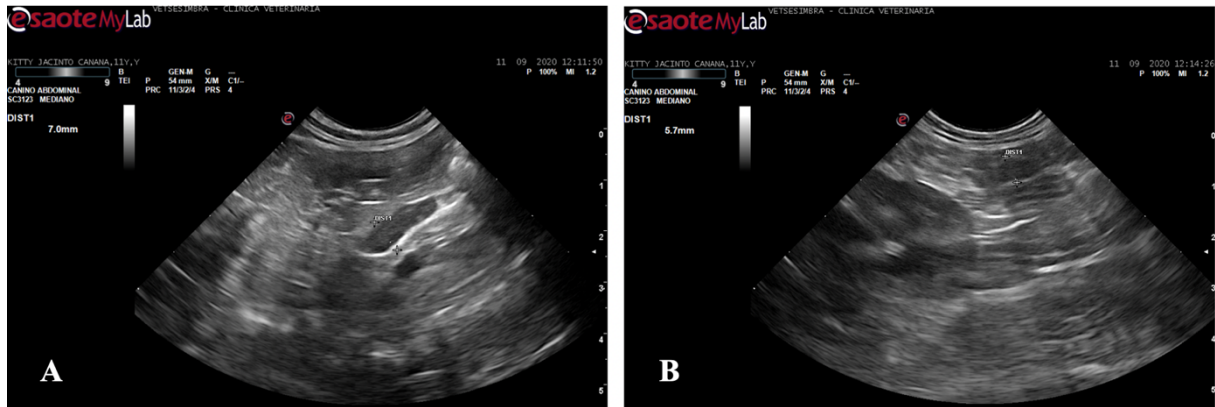


Figura 6: Imagens ecográficas das glândulas adrenais. A – Adrenal esquerda com 7,0 mm. B – Adrenal direita com 5,7mm. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.

11.1.7.3. Teste de supressão com baixas doses de dexametasona

Nos tempos T1 e T2 houve supressão, mas com o cortisol superior ao IR (tabela 7).

Tabela 7: Teste de supressão com baixas doses de dexametasona

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Cortisol T0	140,0	nmol/l	20-250
Cortisol T1	114,0	nmol/l	< 80
Cortisol T2	91,0	nmol/l	< 50

11.1.8. Diagnóstico

Tendo em conta a adrenomegalia bilateral detetada à ecografia abdominal e o teste de supressão com doses baixas de dexametasona o diagnóstico foi de hiperadrenocorticismo espontâneo felino, com feridas cutâneas resultantes da fragilidade cutânea.

11.1.9. Tratamento

Após apresentação, discussão e ponderação das opções de tratamento o tutor optou pelo tratamento com trilostano. Assim, iniciou-se a terapêutica com Vetoryl® (trilostano), 6 mg/Kg, uma vez ao dia (SID).

Para o controlo do prurido e de modo a evitar a abertura de mais feridas iniciou-se tratamento com Apoquel® (maleato de oclacitinib) 0,35 mg/Kg, SID. O tratamento das feridas consistiu na limpeza com clorexidina gel e posteriormente colocação tópica de pomada cicatrizante Omnimatrix® (óxido de zinco e contendo 9 extratos herbáceos com propriedades cicatrizantes), duas vezes ao dia (BID).

Foi também aconselhada desparasitação externa sempre atualizada de modo a prevenir parasitas e consequentemente prurido. Esta teria que ser efetuada via oral (comprimido) de modo a evitar a colocação de substâncias tópicas.

11.1.10. Evolução

De maneira a avaliar-se a eficiência da dose inicial de trilostano foi realizado o primeiro controlo 21 dias após o diagnóstico, com teste de estimulação com ACTH (tabela 8). Como o valor de cortisol T1 se encontrava acima do IR a dose de trilostano foi aumentada para 7,7 mg/Kg, SID.

Tabela 8: Controlos com te-ACHT – 21 dias, 47 dias e 77 dias após o diagnóstico.

		Resultado	Unidade	IR
1º Controlo	Cortisol T0	88,8	nmol/l	8,2 – 138
	Cortisol T1	312,0	nmol/l	50 – 150
2º Controlo	Cortisol T0	60,4	nmol/l	8,2 – 138
	Cortisol T1	176,2	nmol/l	50 – 150
3º Controlo	Cortisol T0	51,6	nmol/l	8,2 – 138
	Cortisol T1	119,0	nmol/l	50 – 150

Apesar dos ajustes da dose de trilostano as feridas continuaram a aparecer constantemente, havendo períodos em que cicatrizam com mais facilidade e outros em que a mesma era mais prolongada. Uma vez que as lesões infetavam com facilidade o doente começou a ser tratado com 8mg/Kg de Convenia® (cefovecina), tendo resultados visíveis no aspeto das mesmas (figura 7).

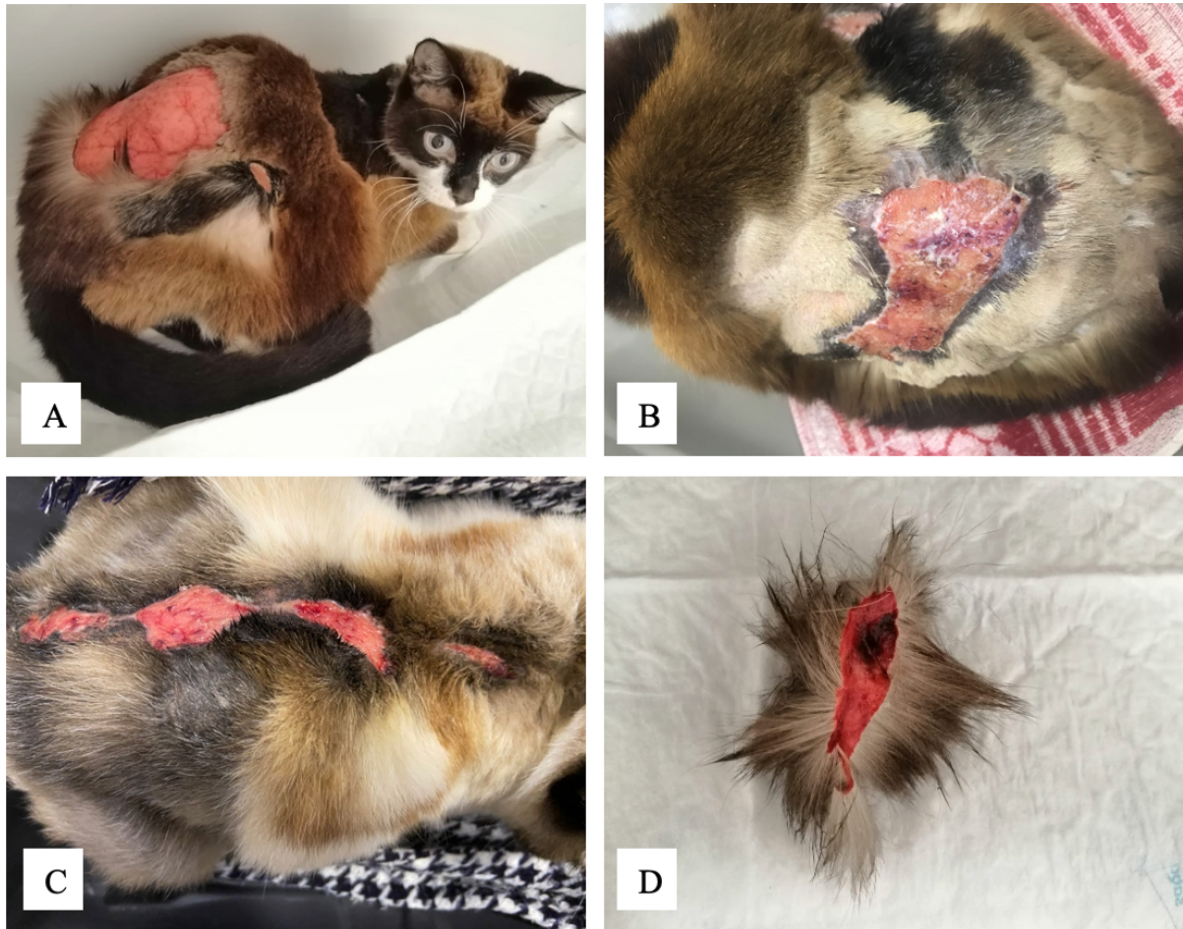


Figura 7: A – Lesão cutânea. B – A mesma lesão 19 dias após. C – Nova lesão após cicatrização da lesão presente em A e B. D – Fragmento cutâneo que se destacou num processo de contenção. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.

Quatro meses após o início do tratamento com trilostano foram realizadas análises bioquímicas, sem alterações significativas a reportar (tabela 29, anexo 2).

Nove meses após o diagnóstico, e com os níveis de cortisol controlados com o tratamento médico, o doente começou a demonstrar estabilidade dermatológica, com uma melhora significativa a nível das feridas resultantes da fragilidade cutânea como é possível observar na figura 8.



Figura 8: Doente em consulta de acompanhamento 9 meses após início do tratamento com trilostano. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.

Ao longo do processo de diagnóstico e de ajuste das doses de trilostano, o doente que tinha histórico de perda de peso nos últimos tempos, continuou com perda de peso progressiva. Contudo, atualmente já iniciou o processo de recuperação da condição corporal (gráfico 5).

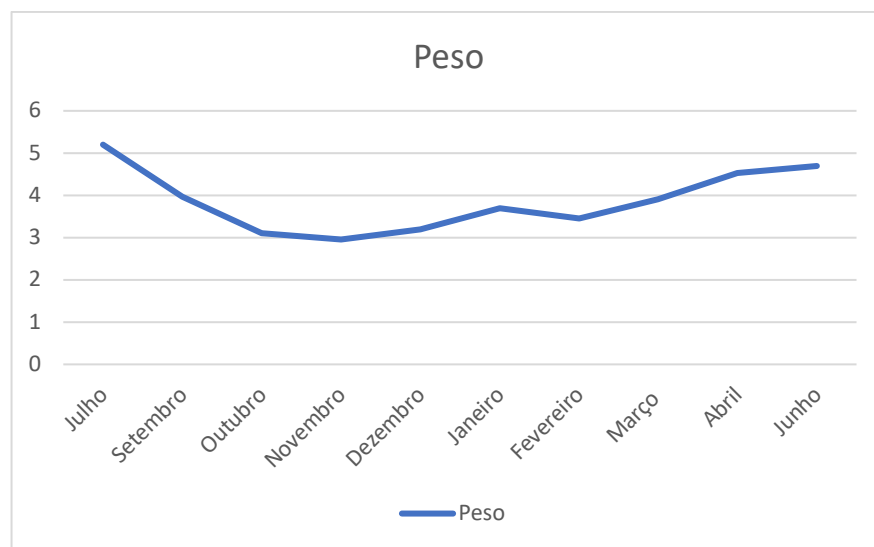


Gráfico 2: Variação de peso desde o diagnóstico.

11.10.1.1. Evolução dos sinais clínicos e da qualidade de vida

Para avaliar a progressão dos sinais clínicos e da qualidade de vida antes do início do tratamento com trilostano e após a estabilização do animal com o tratamento, foram utilizados

os questionários de Qualidade de Vida em *Cushing* e a Pontuação Clínica da síndrome de *Cushing*, ambos cedidos e formulados pelo laboratório *Dechra*[®] e respondidos pelo tutor.

Neste doente foi possível concluir uma melhoria bastante significativa na qualidade de vida, essencialmente no “Impacto físico” (tabela 9). Foi também possível observar uma evolução na diminuição dos sinais clínicos (tabela 10).

Tabela 9: Questionário de Qualidade de Vida em *Cushing* realizado ao animal antes e após estabilização com trilostano.

Questionário de Qualidade de Vida em <i>Cushing</i>		
	Pontuação antes do tratamento	Pontuação após estabilização
Impacto clínico	5	3
Atitude	4	1
Impacto físico	10	4
Impacto sobre o tutor	6	5
Total	25	13

Tabela 10: Pontuação Clínica da síndrome de *Cushing* antes e após tratamento com trilostano.

Pontuação Clínica da síndrome de <i>Cushing</i>		
	Pontuação antes do tratamento (0 – 3)	Pontuação após estabilização (0 – 3)
Consumo de água / produção de urina	1	0
Apetite	2	2
Aspeto	3	2
Atitude / Atividade	1	0

11.2. Caso clínico 2

11.2.1. Resenha e anamnese

O caso clínico 2 é referente a um Cão de Água Português, fêmea em estado reprodutivo não fértil, com 11 anos. Este coabita com vários gatos e é *indoor* com acesso ao jardim e passeios esporádicos no exterior. O plano vacinal estava atualizado, assim como a desparasitação interna e externa.

A doente foi presente a consulta, na Vetsesimbra, para realização de um *check-up*. O tutor referiu que apresentava polifagia e que tinha perdido peso, o que se veio a confirmar com os registos da ficha clínica. Não possuía queixa de vômitos ou diarreia e a alimentação era realizada com ração seca e húmida da *Royal Canin*® e extras caseiros.

11.2.2. História Clínica

A história clínica incluía otites por fungos, uma higienização dentária, remoção cirúrgica de uma massa cutânea que não foi avaliada histopatologicamente e, mais recentemente, alterações das enzimas hepáticas. Não realizava qualquer medicação.

11.2.3. Exame de estado geral

A condição corporal era de 4/9, com 19,10Kg de peso corporal. A temperatura retal estava nos 38,6°C e as mucosas apresentavam-se rosadas e brilhantes, o TRC < 2 segundos e a FR sem alterações dignas de registo, assim com a FC. O estado mental era alerta e responsivo. O pulso femoral estava presente, síncrono, forte e simétrico. Não foram palpáveis quaisquer massas e à palpação abdominal o abdómen apresentava-se ligeiramente distendido. Não exibía sinais de desidratação.

O doente exibia ainda ligeira alopecia simétrica bilateral.

11.2.4. Lista de problemas

Elaborou-se uma lista de problemas onde estavam inseridos perda de peso, polifagia, abdómen distendido e alopecia.

11.2.5. Diagnósticos diferenciais

Tendo por base os sinais clínicos e os achados do exame físico consideraram-se os seguintes diagnósticos diferenciais: diabetes *mellitus*, hiperadrenocorticismo e hipotireoidismo.

11.2.6. Plano

O doente passou uma tarde na clínica onde foram realizados os exames complementares de diagnóstico direcionados para a lista de problemas.

11.2.7. Exames complementares de diagnóstico

11.2.7.1. Hemograma

O hemograma demonstrou um ligeiro aumento da hemoglobina e linfopenia (tabela 11).

Tabela 11: Resultados do hemograma realizado no *check up*.

Análise	Resultado	Unidade	Intervalo de referência
Eritrócitos	7,91	$\times 10^6/\text{mm}^3$	5,5 – 8,5
Hemoglobina	19,1	g/dL	12,0 – 18,0
Hematócrito	53,5	%	37,0 – 55,0
Volume Corpuscular Médio (VCM)	67,6	μm^3	60,0 – 74,0
Hemoglobina Corpuscular Média (HCM)	24,1	pg	19,5 – 24,5
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM)	35,7	g/dL	31,0 – 36,0
Distribuição dos Eritrócitos (RDW)	16,0	%	12,0 – 18,0
Leucócitos	10,8	$\times 10^3/\text{mm}^3$	6,0 – 17,0
Linfócitos	0,7	$\times 10^3/\text{mm}^3$	1,0 – 4,8
Monócitos	0,5	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,20 – 2,0
Neutrófilos	9,1	$\times 10^3/\text{mm}^3$	3,0 – 11,8
Eosinófilos	0,5	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,10 – 1,3
Basófilos	0,0	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,0 – 0,5
Plaquetas	340	$\times 10^3/\text{mm}^3$	200 – 500
Volume Plaquetar Médio (VPM)	9,9	μm^3	5,0 – 15,0
Plaquetas	0,3	%	0,2 – 0,5
Distribuição das Plaquetas (PDW)	45,0	%	4,6 – 65,2

11.2.7.2. Análises bioquímicas

Nas análises bioquímicas detetou-se uma ligeira redução na albumina e um aumento na ALT (tabela 12).

Tabela 12: Resultados das análises bioquímicas realizadas no check-up.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Albumina	2,4	g/dl	2,6 – 3,3
Alanina Aminotransferase (ALT)	490	UI/l	10 – 88
Aspartato Aminotransferase (AST)	56	UI/l	10 – 88
Bilirrubina total	0,5	mg/dl	0,1 – 0,7
Colesterol	162	mg/dl	100 – 275
Creatinina	1,1	mg/dl	0,5 – 1,5
Glicose	114	mg/dl	60 – 120
Proteínas totais	5,8	g/dl	5,4 – 7,1
Ureia	22	mg/dl	15 – 40

11.2.7.3. Ecografia abdominal

Na ecografia abdominal verificou-se uma adrenomegalia esquerda – adrenal esquerda com 11.8mm e a adrenal direita com 5.6mm. Foi, ainda possível observar zonas hiperecogénicas em todo o fígado (figura 9).

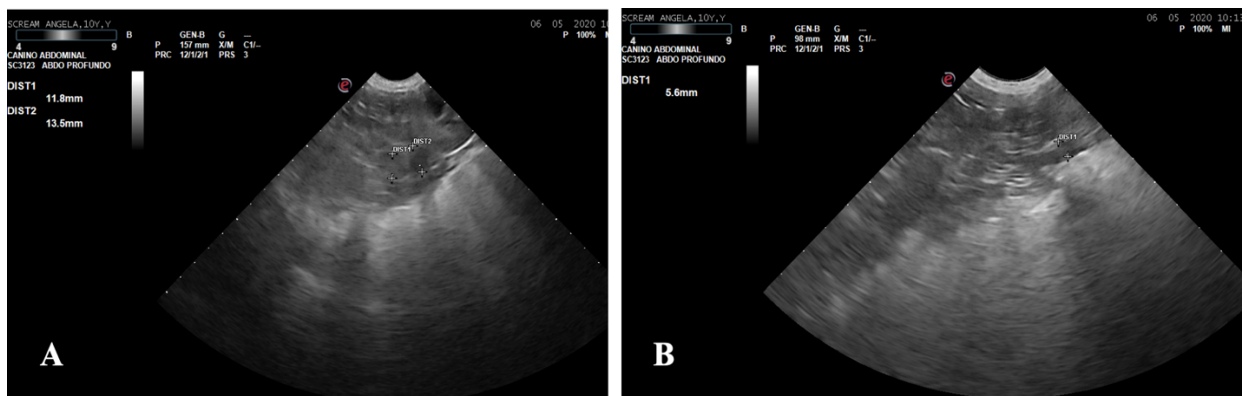


Figura 9: Imagem ecográfica das glândulas adrenais. A - Adrenal esquerda com 11.8mm. B - Adrenal direita com 5.6mm.

Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.

11.2.7.4. Provas endócrinas

Na quantificação do cortisol sanguíneo o valor foi superior ao do intervalo de referência (tabela 13), no entanto não expressa diagnóstico e procedeu-se à realização de te-ACTH.

Tabela 13: Resultados da quantificação de cortisol.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Cortisol	9	µg/dl	1,5 – 3,8

O teste de estimulação com ACTH foi positivo, com os valores pós ACTH do cortisol no T1 superiores ao intervalo de referência (tabela 14).

Tabela 14: Resultados do teste de estimulação com ACTH.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Cortisol T0	9	µg/dl	1,0 – 6,0
Cortisol T1	17,3	µg/dl	1,0 – 6,0

Na quantificação da T4 total os valores estavam dentro do valor de referência (tabela 30, anexo 3).

11.2.8. Diagnóstico

Tendo em conta a adrenomegalia detetada na ecografia abdominal, a medição do cortisol sanguíneo e o te-ACTH o diagnóstico foi de Hiperadrenocorticismo espontâneo.

11.2.9. Tratamento

Iniciou-se a terapêutica com trilostano 3 mg/Kg, SID.

O tratamento de suporte hepático consistiu na administração de Zentonil® 21 mg/Kg (S-adenosil metionina e silibina), SID, Ursofalk® 13 mg/Kg (ácido ursodesoxicólico), SID.

11.2.10. Evolução

Um mês após o diagnóstico de hiperadrenocorticismo o animal realizou a prova de supressão com baixas doses de dexametasona, onde os resultados do cortisol T1 e T2 foi superior aos intervalos de referência (tabela 15). Assim, foi possível concluir que a dose de trilostano teria que ser aumentada.

Tabela 15: Resultados do Teste de supressão com doses baixas de dexametasona.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Cortisol T0	271	nmol/l	20-250
Cortisol T1	229	nmol/l	< 80
Cortisol T2	292	nmol/l	< 50

Foram também realizadas análises bioquímicas de modo a avaliar de novo a função hepática. De salientar um valor dentro dos VR da albumina. A ALT voltou a estar superior ao VR e desta vez com um agravamento significativo. Foi também avaliada a ALP, caracteristicamente elevada em doentes com esta endocrinopatia, que se encontrava com um valor muito superior ao VR (tabela 16).

Tabela 16: Resultados das análises bioquímicas de acompanhamento.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Albumina	2,8	g/dl	2,6 – 3,3
ALT	952	UI/l	10 – 88
Bilirrubina total	0,4	mg/dl	0,1 – 0,7
Cálcio	10,5	mg/dl	8 – 12
Creatinina	0,2	mg/dl	0,5 – 1,5
Glicose	56	mg/dl	60 – 120
Proteínas totais	5,6	g/dl	5,4 – 7,1
Ureia	17	mg/dl	15 – 40
Fosfatase alcalina (ALP)	1500	UI/l	10 – 92

Por fim, foi realizado hemograma de controlo onde foi detetado um ligeiro aumento dos eritrócitos (8,06 g/dL VR: 5,5 – 8,5) e do hematócrito (56,0 % VR: 37,0 – 55,0) e linfopenia (0,6 % VR: 1,0 – 4,8) (tabela 31, anexo 3).

Assim, após esta consulta de acompanhamento e dos resultados dos exames complementares a dose de trilostano subiu para 3,5 mg/Kg, SID. No entanto, o animal não se adaptou a esta alteração e começou a apresentar distúrbios gastrointestinais. Assim, voltou-se para a dose de 3 mg/Kg, SID, sendo que o tutor referiu que o animal se encontrava com os sinais clínicos controlados e bem-disposto.

Após três meses do diagnóstico o animal foi novamente avaliado com hemograma e análises bioquímicas. Nesta consulta o tutor afirmou uma melhoria bastante significativa nos sinais clínicos, como descrito nas tabelas 21 e 22.

Desta vez a única alteração no hemograma foi linfopenia (0,9 % VR: 1,0 – 4,8) (tabela 32, anexo 3). Nas análises bioquímicas de salientar novamente o aumento da ALT, ainda que inferior que no último controlo (202 UI/l VR: 10 – 88), e da fosfatase alcalina (968 UI/l VR: 10 – 92) (tabela 33, anexo 3).

Sete meses depois do diagnóstico realizou-se novo controlo, com prova de estimulação da ACTH e análises bioquímicas. Nesta consulta o tutor referiu que a doente se tinha mantido estável relativamente aos sinais clínicos. No entanto, o animal já aumentou o peso (20,500Kg).

Nas análises bioquímicas, a ALT manteve-se aumentada (132 UI/l VR: 10 – 88), assim como a fosfatase alcalina (326 UI/l VR: 10 – 92), que mesmo elevada teve uma redução bastante significativa (tabela 34, anexo 3).

No teste de estimulação com ACTH verificou-se que o doente apresentava novamente um valor de cortisol em T1 se encontrava superior ao VR, sendo que a dose teve que ser novamente ajustada. Voltou-se assim à dose de 3,5 mg/Kg, SID (tabela 17). Desta vez sem alterações a nível gastrointestinal.

Tabela 17: Resultados do teste de estimulação com ACTH 7 meses após o diagnóstico.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Cortisol T0	5,8	µg/dL	1,0 – 6,0
Cortisol T1	8,1	µg/dL	1,0 – 6,0

Por fim, um ano após o diagnóstico realizou-se novo controlo e novamente com prova de estimulação da ACTH e análises bioquímicas. Na primeira o resultado estava acima do IR, com valores superiores ao último controlo (tabela 18), tendo sido necessário novo acerto de dose de trilostano.

Tabela 18: Resultados do teste de estimulação com ACTH um ano após o diagnóstico.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Cortisol T0	8,63	µg/dL	1,0 – 6,0
Cortisol T1	13,19	µg/dL	1,0 – 6,0

Relativamente à ALT e ALP verificou-se mais uma vez uma progressão positiva, apesar dos valores ainda se encontrarem aumentados, a redução dos mesmos foi bastante significativa com a ALT a 123 UI/l (VR: 10 – 88) e a ALP a 272 UI/l (VR: 10 – 92) (tabela 35, anexo 3).

No gráfico 6 é possível observar a evolução positiva na redução dos valores da ALT e da ALP à medida que o animal começou a controlar o hiperadrenocorticismo.

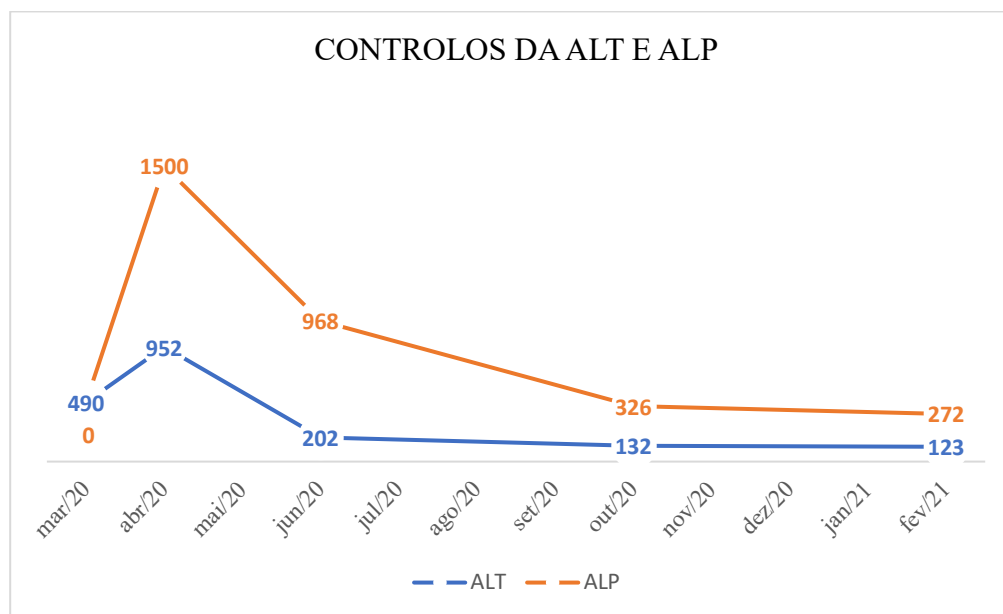


Gráfico 3: Controlos da evolução da ALT e da ALP.

11.2.10.1. Evolução dos sinais clínicos e da qualidade de vida

Como no caso clínico 1, foram utilizados os questionários de Qualidade de Vida em *Cushing* e a Pontuação Clínica da síndrome de *Cushing*, para avaliar estes mesmos parâmetros.

Neste doente foi possível concluir uma evolução clara no impacto físico do animal (tabela 19) e uma melhoria significativa no impacto sobre o tutor. Relativamente aos sinais clínicos estes também evoluíram positivamente, estando mais enfatizado o aspeto do doente (tabela 20).

Tabela 19: Questionário de Qualidade de Vida em Cushing realizado ao animal antes e após estabilização com trilostano

Questionário de Qualidade de Vida em <i>Cushing</i>		
	Pontuação antes do tratamento	Pontuação após estabilização
Impacto clínico	3	1
Atitude	1	0
Impacto físico	9	1
Impacto sobre o tutor	4	1
Total	17	3

Tabela 20: Pontuação Clínica da síndrome de *Cushing* antes e após tratamento com trilostano.

Pontuação Clínica da síndrome de <i>Cushing</i>		
	Pontuação antes do tratamento (0 – 3)	Pontuação após estabilização (0 – 3)
Consumo de água / produção de urina	2	0
Apetite	3	2
Aspeto	3	0
Atitude / Atividade	0	0

11.3. Caso clínico 3

11.3.1. Resenha e anamnese

O caso clínico 3 é referente a uma cadela, de raça indeterminada, em estado reprodutivo não fértil com 9 anos de idade, que coabita com três outros cães sendo todos estes aparentemente saudáveis. O animal era *indoor* com acesso ao exterior.

No plano vacinal, apenas a vacina da Leishmaniose estava em atraso. As desparasitações interna e externa estavam atualizadas.

A alimentação do doente era forçada com *Recovery* da *Royal Canin*[®]. A ingestão de água aumentou e o animal encontrava-se cada vez mais prostrado e recusava passeios ou qualquer outra atividade.

O animal foi presente a consulta para avaliação do estado geral e com indicação para realização de exames complementares de diagnóstico, nomeadamente ecografia abdominal.

11.3.2. História clínica

O doente sempre foi saudável, porém 20 dias antes foi referenciado por outra clínica para a Vetsesimbra, devido ao aparecimento de uma massa axilar no membro torácico esquerdo. A tutora referiu que havia a possibilidade de ter sido provocada por uma mordedura de um outro cão da casa, estando assim já há uma semana. Tendo em conta o quadro clínico realizou-se uma Punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF), que obteve resultado inconclusivo, prosseguindo-se para biópsia, tendo sido o resultado da histopatologia, uma paniculite piogranulomatosa de origem indeterminada. Realizou-se ainda radiografia torácica e do membro torácico afetado (figura 10), onde não foi detetada qualquer alteração.

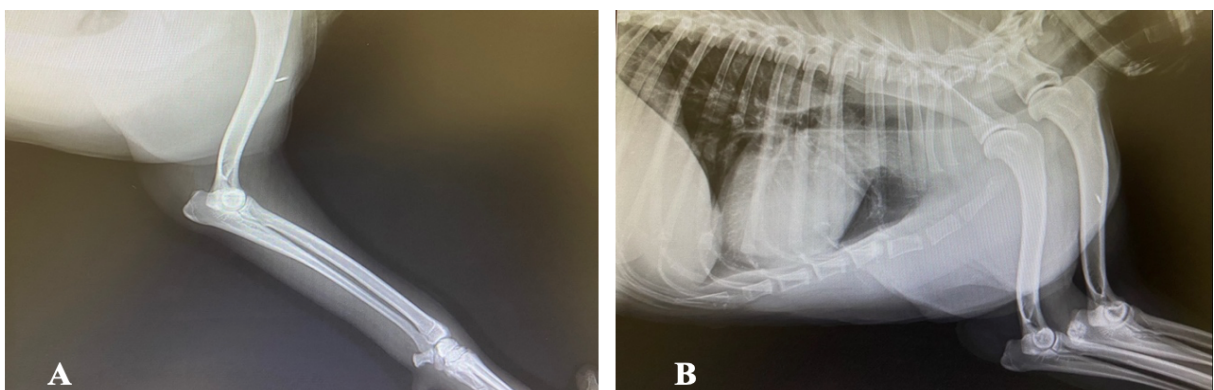


Figura 10: Imagens radiográficas lateral do membro anterior esquerdo. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.

Quatro dias após a biópsia realizou-se cultura microbiológica e teste de sensibilidade a antibióticos no qual o microorganismo isolado foi *Pseudomonas aeruginosa*, sensível a cefovecina, ceftiofur, amicacina e gentamicina. Assim, iniciou-se terapêutica com Convenia® (cefovecina), 8 mg/Kg, tendo sido administrado 2,4ml por via subcutânea (SC).

Passados 18 dias da primeira consulta o estado clínico do doente agravou-se significativamente, este foi apresentado novamente na clínica e desta vez passou o dia para realização de exames complementares de diagnóstico e para realização de fluidoterapia com soro glucosado a 5%. O animal apresentava-se mais prostrado, com perda de apetite acentuada, temperatura retal normalizada e polidipsia muito acentuada. A área da massa onde se realizou a biópsia abriu, não cicatrizou, apresentava tecido necrosado e consistência dura. O doente exibia ainda descoloração da íris com derrame (figura 11). Foi sugerido internamento, mas não foi aceite pelo tutor. Agendou-se ecografia para dois dias depois.

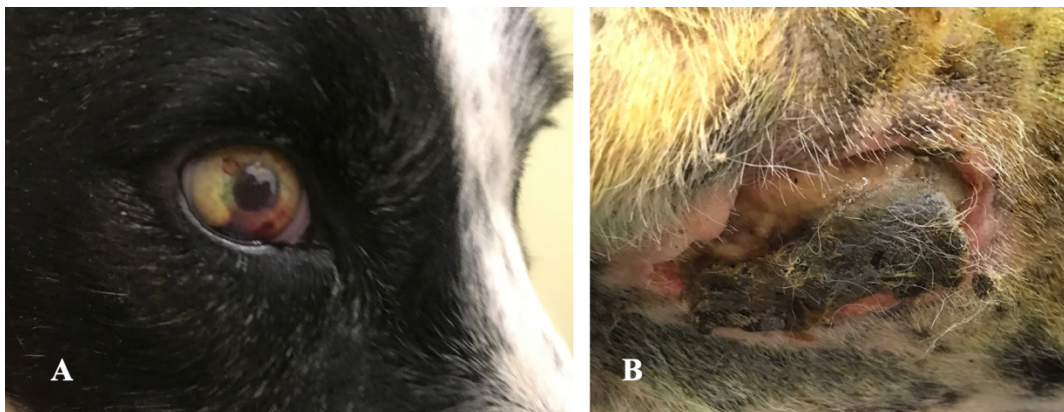


Figura 11: Imagens do internamento. A - Descoloração da íris com derrame. B - Massa não cicatrizada com tecido necrosado. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.

Na imunologia verificou-se um resultado negativo para anticorpos Anti-Leishmania, Anti-Babesia Canis, Anti-Ehrlichia Canis e para o antígeno de *Dirofilaria immitis*.

Relativamente às análises bioquímicas os parâmetros ALT e bilirrubina total estavam aumentados (tabela 21). No ionograma não foi verificada qualquer alteração (tabela 36, anexo 4).

Tabela 21: Resultados das análises bioquímicas.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
ALT	127	UI/l	10 – 88
Bilirrubina total	1,1	mg/dl	0,1 – 0,7
Creatinina	0,6	mg/dl	0,5 – 1,5
Glicose	93	mg/dl	60 – 120
Proteínas totais	6,4	g/dl	5,4 – 7,1
Ureia	15	mg/dl	15 – 40

No hemograma foram detetadas anemia normocítica, normocrômica, leucocitose com monocitose e neutrofilia. Apesar de na tabela 22 estar representada trombocitopenia, através de contagem manual foi possível concluir que esta não era real.

Tabela 22: Resultados do hemograma.

Análise	Resultado	Unidade	Intervalo de referência
Eritrócitos	4,07	$\times 10^6/\text{mm}^3$	5,5 – 8,5
Hemoglobina	9,5	g/dL	12,0 – 18,0
Hematócrito	28,6	%	37,0 – 55,0
VCM	70,3	μm^3	60,0 – 74,0
HCM	23,3	pg	19,5 – 24,5
CHCM	33,2	g/dL	31,0 – 36,0
RDW	15,4	%	12,0 – 18,0
Leucócitos	41,5	$\times 10^3/\text{mm}^3$	6,0 – 17,0
Linfócitos	3,2	$\times 10^3/\text{mm}^3$	1,0 – 4,8
Monócitos	4,0	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,20 – 2,0
Neutrófilos	34,0	$\times 10^3/\text{mm}^3$	3,0 – 11,8
Eosinófilos	0,1	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,10 – 1,3
Basófilos	0,1	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,0 – 0,5
Plaquetas	145	$\times 10^3/\text{mm}^3$	200 – 500
VPM	12,5	μm^3	5,0 – 15,0
Plaquetas	0,2	%	0,2 – 0,5
PDW	58,79	%	4,6 – 65,2

Iniciou tratamento com *Red Cell Care*[®] (suplemento vitamínico com Ferro, cobre, cobalto, B2-B6-B9-B12 e K3 e outras vitaminas (B1-B3-B5-colina-A-D3-E) e minerais (Se-Zn-Mn-K), 1ml/Kg/dia. Instituiu-se também a aplicação de Aureodermil[®] pomada oftálmica 5mg (Acetato de prednisolona, Sulfato de neomicina e Sulfacetamida sódica), três vezes ao dia (TID).

11.3.3. Exame de estado geral

O animal apresentava-se com condição corporal de 4/9 e 24Kg de peso corporal. A temperatura retal era de 39,1°C, as mucosas estavam pálidas e o TRC > 2 segundos. A FC encontrava-se sem alterações, já a FR estava ligeiramente aumentada. O estado mental alerta e responsivo. O pulso femoral estava presente, bilateral, forte e simétrico.

Apresentava uma massa axilar esquerda, com cerca de 5 cm de diâmetro ulcerada e o membro torácico do mesmo lado tumefacto. A íris estava descolorada e com derrame.

11.3.4. Lista de problemas

Elaborou-se uma lista de problemas onde se incluiu a massa axilar, polidipsia, prostração, descoloração da íris, derrame ocular, perda de apetite e atraso na cicatrização.

11.3.5. Diagnósticos diferenciais

Tendo por base os sinais clínicos, a anamnese e o exame físico consideraram-se os seguintes diagnósticos diferenciais: infecção bacteriana, diabetes *mellitus*, hiperadrenocorticismo e septicémia.

11.3.6. Plano

O doente passou uma tarde na clínica onde foram realizados os exames complementares de diagnóstico direccionados para a lista de problemas.

11.3.7. Exames complementares de diagnóstico

11.3.6.1. Ecografia abdominal

Na ecografia abdominal foi detetada uma adrenomegália esquerda unilateral (figura 12), por este motivo optou-se por realizar provas endócrinas, nomeadamente provas de supressão com baixas doses de dexametasona.

Foi ainda observado um nódulo esplénico.

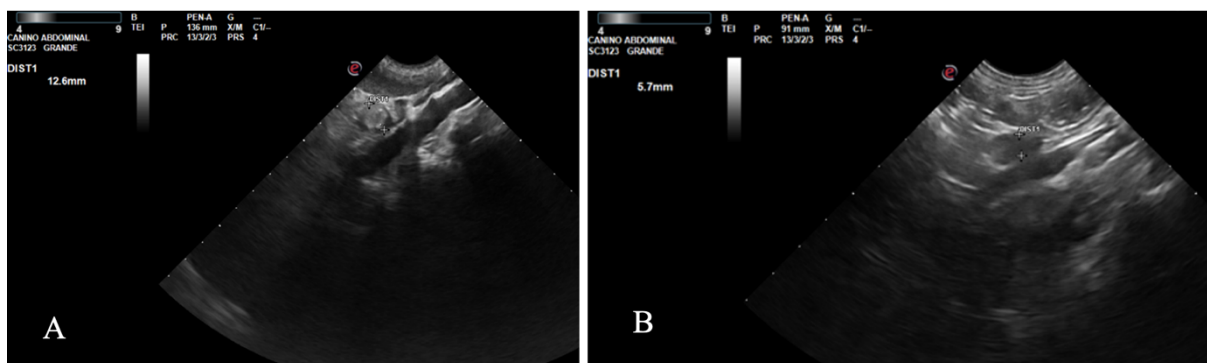


Figura 12: Imagens ecográficas das glândulas adrenais. A - adrenal esquerda com 12,6mm. B - adrenal direita com 5,7 mm.
Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.

11.3.6.2. Teste de supressão com doses baixas de dexametasona

O resultado do cortisol em todos os tempos foi superior ao VR, tendo existido supressão (tabela 23).

Tabela 23: Resultado da prova de supressão com baixas doses de dexametasona.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Cortisol T0	400	nmol/l	20-250
Cortisol T1	211	nmol/l	< 80
Cortisol T2	192	nmol/l	< 50

11.3.6.3. Tempos de coagulação

Os tempos de trombina e de tromboplastina parcial estavam prolongados (tabela 24).

Tabela 24: Resultados do tempo de coagulação.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Tempo de protrombina-TP	8,8	seg	7 – 10
Tempo de trombina	25,8	seg	11,6 – 15,7
Tempo de tromboplastina parcial	14,1	seg	8,6 – 12,9
Fibrinogénio	370	mg/dl	200 – 400

11.3.6.4. Hemograma

Realizou-se novamente hemograma e foi detetada anemia normocítica, normocrômica, leucocitose ($51,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ VR: 6,0 – 17,0), monocitose ($3,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ VR: 0,20 – 2,0), neutrofilia ($46,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ VR: 3,0 – 11,80) e trombocitose (0,6% VR: 0,2 – 0,5), (tabela 37, anexo 4).

11.3.7. Diagnóstico

Tendo por base a adrenomegalia esquerda detetada com ecografia abdominal e o teste de supressão com doses baixas de dexametasona o doente foi diagnosticado com hiperadrenocorticismo espontâneo. Para além desta endocrinopatia, o doente apresentava paniculite piogranulomatosa de origem indeterminada.

11.3.8. Tratamento

Tendo em conta o diagnóstico foi iniciado tratamento médico com trilostano 1,5 mg/Kg, SID. A terapia anteriormente imposta com *Red Cell Care*[®] e *Aurodermil*[®] foi continuada.

O doente tinha indicação para internamento, devido ao seu prognóstico muito reservado. No entanto, os tutores optaram por o levar para casa.

11.3.8. Evolução

O doente acabou por falecer, em casa, 31 dias após a primeira consulta.

11.4. Caso clínico 4

11.4.1. Resenha e anamnese

O caso clínico 4 é referente a um *poodle*, fêmea, em estado reprodutivo fértil, com 10 anos de idade. Tratava-se de um cão de interior com acesso ao exterior para passeios diários.

O doente foi referenciado por outra clínica à VetSesimbra, para consulta pré cirúrgica e posterior exérese da glândula submandibular devido a um mucocelo.

As vacinas estavam atualizadas, assim como a desparasitação interna e externa.

11.4.2. História clínica

O animal já tinha, no passado, sido diagnosticado com hiperadrenocorticismo espontâneo através de ecografia abdominal e de provas de estimulação com baixas doses de dexametasona. Estava a realizar tratamento médico com trilostano, porém, verificou-se que estava subdosado não alcançando quaisquer resultados positivos com a terapêutica aplicada.

11.4.3. Exame de estado geral

O animal apresentava uma condição corporal de 6/9, com 6,6Kg de peso corporal. A temperatura retal era de 38,8°C, as mucosas estavam rosadas e brilhantes e o TRC < 2 segundos. A FR encontrava-se sem alterações, assim como a FC. O estado mental estava alerta e responsivo e o pulso femoral presente, síncrono, forte e simétrico. O abdómen estava pendular.

Foi possível visualizar e palpar um acúmulo de saliva no tecido subcutâneo adjacente a glândula submandibular esquerda.

Foram ainda detetadas múltiplas zonas de alopecia distribuídas aleatoriamente pelo animal (figura 13).



Figura 13: Doente na primeira consulta com zonas de alopecia. Imagem gentilmente cedida pela clínica veterinária VetSesimbra.

11.4.4. Lista de problemas

Tendo em conta o exame de estado geral a lista de problemas incluiu abdómen pendular, alopecia, obesidade e acúmulo de saliva no tecido subcutâneo adjacente a glândula submandibular esquerda.

11.4.5. Diagnósticos diferenciais

Utilizando a lista de problemas os diagnósticos diferenciais considerados foram: hiperadrenocorticismo, diabetes *mellitus* e mucocoele da glândula submandibular esquerda.

11.4.6. Plano

Numa decisão conjunta com o tutor, optou-se por estabilizar o doente a nível endócrino para posterior resolução cirúrgica do mucocoele salivar.

11.4.7. Exames complementares de diagnóstico

11.4.7.1. Análises bioquímicas

Como parte da avaliação pré cirúrgica foram realizadas análises bioquímicas, que demonstraram um ligeiro aumento nas proteínas totais e, de salientar o aumento na ALP com valor superior a 1500 UI/l (tabela 25).

Tabela 25: Resultados das análises bioquímicas realizadas na consulta pré cirúrgica.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
ALT	80	UI/l	10 – 88
Creatinina	0,5	mg/dl	0,5 – 1,5
Bilirrubina total	0,4	mg/dl	0,1 – 0,7
Glicose	105	mg/dl	60 – 120
ALP	1500	UI/l	10 – 92
Proteínas totais	7,4	g/dl	5,4 – 7,1
Ureia	16	mg/dl	15 – 40

Realizou-se, ainda, o teste de estimulação com ACTH, de modo a avaliar o hiperadrenocorticismo. Concluiu-se que, como esperado, a endocrinopatia não estava controlada (tabela 26).

Tabela 26: Resultados do teste de estimulação com ACTH na consulta pré-cirúrgica.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Cortisol T0	8,2	nmol/l	1,0 – 6,0
Cortisol T1	14,7	nmol/l	1,0 – 6,0

11.4.8. Diagnóstico

Tendo por base a história clínica, o exame físico e os exames complementares de diagnóstico confirmou-se a presença de um mucocele da glândula submandibular esquerda e hiperadrenocorticismo espontâneo.

11.4.9. Tratamento

Iniciou-se a tratamento médico com trilostano 4,5 mg/Kg, SID.

11.4.10. Evolução

Foram realizados controlos a cada 21 dias (nomeadamente com teste de estimulação da ACTH) até se obter uma dose que mantivesse os valores de cortisol controlados e para monitorizar a resposta ao tratamento. Após dois controlos o doente ficou a fazer 7,5 mg/Kg de trilostano (tabela 27). Ao terceiro controlo os valores já se encontravam dentro do intervalo de referência e já se verificava uma melhoria bastante significativa nos sinais clínicos. A ALP, apesar de não estar dentro do intervalo de referência, apresentou uma diminuição significativa (tabela 38, anexo 5).

No decorrer do tratamento o mucocele salivar acabou por desaparecer sem ser necessário recorrer a tratamento cirúrgico.

Tabela 27: Resultados dos controlos com o te-ACTH: 21 dias, 42 dias e 63 dias após a consulta pré cirurgica.

		Resultado	Unidade	Valor de referência
1º Controlo	Cortisol T0	7,9	nmol/l	1,0 – 6,0
	Cortisol T1	11,7	nmol/l	1,0 – 6,0
2º Controlo	Cortisol T0	3,6	nmol/l	1,0 – 6,0
	Cortisol T1	8,9	nmol/l	1,0 – 6,0
3º Controlo	Cortisol T0	2,8	nmol/l	1,0 – 6,0
	Cortisol T1	5,4	nmol/l	1,0 – 6,0

O doente deveria ter regressado à clínica 21 dias após o último controlo para realização de nova prova de estimulação com ACTH e análises bioquímicas. Contudo, perdeu-se o contacto com os tutores e consequentemente com o animal. Foram, ainda, fornecidos aos tutores os questionários da *Dechra*[®], no entanto nunca foram entregues à equipa veterinária.

12. Discussão

O HAC versa numa doença endócrina diagnosticada de forma rotineira, na prática veterinária de atenção primária com uma prevalência estimada de 0,28% (O'Neill *et al.*, 2016). Esta endocrinopatia pode ter origem espontânea ou iatrogénica (Herrtage & Ramsey, 2012). O primeiro, é caracterizado pelo excesso crónico de glucocorticoides e pode ser causado por um tumor hipofisário secretor de ACTH, levando à produção excessiva de cortisol pelas glândulas adrenais responsivas (HAC-HD) ou por um tumor secretor de cortisol no córtex adrenal (HAC-AD) (Pérez-Alenza & Melián 2017). Os quatro casos clínicos descritos no presente relatório são de origem espontânea.

No decorrer do diagnóstico não foi realizada a distinção entre HAC-HD e AD, apesar desta ser importante não só para o tratamento, especialmente se for considerado o tratamento cirúrgico, mas também para estimar o prognóstico e gerir as expectativas do tutor. Tendo em conta os resultados das medições das glândulas adrenais nas ecografias abdominais, é possível suspeitar de HAC-HD no caso clínico 1, uma vez que apresenta adrenomegalia bilateral. Pelo contrário, nos casos clínicos 2 e 3 detetou-se apenas adrenomegalia acentuada esquerda – 11,8mm e 12,6mm respetivamente – podendo ser compatível com HAC-AD.

Normalmente, animais com HAC-HD possuem adrenomegalia simétrica devido à hiperplasia adrenocortical bilateral, enquanto doentes com HAC-AD apresentam a forma unilateral, com atrofia da glândula adrenal contralateral. Certos animais com HAC-AD não possuem diminuição da glândula contralateral, pelo que a presença de uma adrenal normal não exclui este diagnóstico (Hoerauf & Reusch, 1999; Benckekroun *et al.*, 2010; Pérez-Alenza & Melián 2017). A espessura máxima da glândula inferior a 5 mm demonstrou sensibilidade de 100% e especificidade de 96% para o diagnóstico de tumor adrenal (Benckekroun *et al.*, 2010). Ainda assim, a identificação da glândula adrenal atrófica é um desafio e em nenhum dos casos clínicos a dimensão da adrenal menor foi inferior a 5mm, pelo que apenas é possível suspeitar da origem do HAC espontâneo. No caso clínico 4, a autora não teve acesso à ecografia abdominal, por ter sido realizada externamente à clínica VetSesimbra.

Epidemiologicamente, nos cães, esta endocrinopatia não detém aparente predisposição sexual, embora alguns estudos sugiram uma maior taxa de diagnóstico em fêmeas. O HAC, regra geral, desenvolve-se em cães com idade superior a seis anos (sendo a média 10 anos) (Nelson & Maggiore, 2020). Já nos gatos, pese embora exista uma ligeira tendência para as fêmeas, os principais estudos não indicam predisposição sexual (Peterson, 2012; Ramsey & Herritage, 2017; Behrend, 2020). A idade média de diagnóstico encontra-se entre os 10 e os 11

anos (Feldman, 2015; Boland & Barrs, 2017). No presente relatório de estágio, a totalidade dos casos ocorreram em fêmeas. Em relação à idade, nos cães variou entre os 9 e os 11 anos, enquanto que o gato tinha 12 anos. Assim, epidemiologicamente, a amostra dos suprarreferidos casos está em conformidade com a análise bibliográfica.

O HAC está diagnosticado em múltiplas raças, no entanto, verifica-se uma representação mais significativa em *Poodles*, *Dachshunds*, *Labrador Retrievers*, Pastores Alemães e Australianos, *Beagles* e, também, em todas as raças *Terrier* (Nelson & Maggiore, 2020). De acordo com diversos estudos não existe predisposição racial em gatos (Peterson, 2012; Behrend, 2020). Dos três casos de cães expostos – caso 2 (cão de água português), caso 3 (raça indefinida) e caso 4 (*Poodle*) – apenas este último se enquadra no padrão de raças comumente diagnosticadas.

Quanto aos sinais clínicos nos gatos, a bibliografia descreve que os mais comuns são PU/PD, distensão abdominal, polifagia, fragilidade cutânea e atrofia muscular (Herrtage & Ramsey, 2012; Peterson, 2012 & Feldman, 2015). Neste caso, o doente felídeo, segundo o exame físico, a descrição do tutor e os questionários de Qualidade de Vida em *Cushing* e a Pontuação Clínica da síndrome de *Cushing*, apresentava PU/PD ligeira, polifagia exuberante e fragilidade cutânea. Para além dos sinais referenciados, o doente manifestou outros característicos como perda de peso.

No que concerne aos sinais clínicos dos doentes caninos, os mais comuns são PU/PD, distensão abdominal, alopecia e polifagia, conforme está descrito na literatura em Herrtage & Ramsey, (2012) e Knight *et al*, (2018). Nos casos clínicos descritos o segundo apresentava PU/PD, distensão abdominal e polifagia, e o quarto apresentava alopecia. O doente do caso clínico 3, por sua vez, não apresentava nenhum destes sinais. A ausência dos sinais mais comuns pode ser justificada com o facto de, para além do caso 4, nenhum dos doentes ter sido presente a consulta com um motivo diretamente relacionado com o HAC. No caso 1, o tutor afirmou ter sido uma reação à pipeta de desparasitação externa, no 2 um *check-up* e no caso 3 uma mordedura provocada por outro cão. Neste último, a manifestação clínica mais evidente foi o atraso na cicatrização da ferida e no local de realização de biópsia com trocater. Este acontecimento é justificado com o facto de os glucocorticoides em quantidades elevadas inibirem etapas associadas à resposta inflamatória e imunológica, impedindo a formação de fibroblastos (Englking, 2012; Sturtz & Asprea, 2012). Posto isto, o cortisol retarda a resposta do corpo à lesão e amplia o tempo de convalescença (Plummer, 2014).

Em nenhum dos casos descritos foi diagnosticada qualquer complicação associada ao HAC. Ainda assim, importa refletir acerca da falta de exames complementares de diagnóstico que levariam a estas complicações, como é o caso da hipertensão sistêmica. Segundo José *et al.* (2020b), a hipertensão está presente em 82% dos cães com HAC espontâneo, todavia, em nenhum dos três cães foi realizada a medição da pressão arterial. A mesma situação aplica-se à ITU, que não foi diagnosticada em nenhum dos doentes, possivelmente pela ausência de sinais clínicos que levassem a essa suspeita, porém, em nenhum momento se realizou a urianálise. Em contrapartida, o hipotireoidismo foi descartado, com medição da T4 no caso clínico 2. No caso clínico 1, a DM foi descartada com medição da glicémia, sendo que aproximadamente 80% dos gatos com HAC têm DM com queixas associadas (Behrend, 2020).

Quanto às análises laboratoriais, os resultados devem ser interpretados de acordo com a história e o exame físico (Nelson & Maggiore, 2020). A abordagem inicial para um animal suspeito de HAC inclui hemograma completo, bioquímica sérica e urinálise. Os achados mais comuns são leucograma de *stress* (cães), trombocitose moderada (cães), aumento variável de ALP (cães e gatos), ALT (cães e gatos), colesterol e triglicerídeos (cães e gatos), hiperglicemia (mais comum em gatos), isostenúria ou hipostenúria frequente (cães) e proteinúria (cães e gatos) (Zini & Berlanda, 2018).

No caso 1, a única análise laboratorial realizada, a bioquímica, não demonstrou qualquer alteração dos parâmetros bioquímicos comumente encontrados em animais com HAC. Em relação ao caso clínico 2, as alterações fortemente demarcadas e contextualizadas nas análises bioquímicas foram o aumento da ALT e da ALP. O mesmo deu-se no caso 4 com a ALP. Um aumento da atividade de ALP, excedendo 1000 UI/l, consiste no achado bioquímico mais comum em cães com HAC (Gilor & Graves, 2011). Quanto ao doente do caso 3, a alteração no hemograma foi uma trombocitose moderada. De salientar que, em nenhum dos casos clínicos, foram realizadas as três análises laboratoriais descritas na literatura como abordagem inicial para um animal suspeito de HAC. Pelo contrário, apenas no doente 2 e 3 foram realizadas duas análises – análises bioquímicas e hemograma. Os restantes realizaram apenas uma das análises.

A urianálise não foi realizada em nenhum dos quatro casos, possivelmente por não ser um exame de diagnóstico direto, por priorização de exames e pela inexistência de manifestações clínicas. Apesar de esta não ser um procedimento de diagnóstico direto, é importante na deteção de proteinúria, hematúria, piúria e/ou bacteriúria e alterações na densidade urinária (Peterson, 2012). Num estudo de Dupont *et al.* (2020), 18% dos cães com HAC espontâneo apresentaram

bacteriúria, que foi subclínica em 83% casos, o que demonstra que a urianálise deve ser realizada, igualmente, ainda que se verifique uma ausência de sinais clínicos compatíveis com alterações do trato urinário.

Relativamente aos exames imagiológicos, a imagem das glândulas pituitária e adrenal é importante na avaliação dos doentes, de modo a estimar o prognóstico e eleger o tratamento. Todos os casos apresentados realizaram exames imagiológicos, nomeadamente ecografia abdominal. No caso clínico 3, foi realizada radiografia torácica cuja finalidade consistia em avaliar uma possível massa no membro esquerdo e não em observar alterações características de animais com HAC – como calcificação da traqueia e brônquios, TEP ou infiltradas alveolares.

Os exames imagiológicos avançados, como a TC ou a RM, não foram realizadas em nenhum dos casos. Tal se explica não só com o orçamento reduzido, mas também pelo facto de não ter sido necessário fazer planeamento cirúrgico, pois a sua realização teria sido inevitável.

No que respeita aos testes endócrinos disponíveis, o TSDBD é o mais adequado para a triagem de HAC, no entanto, uma combinação dos testes TSDBD e te-ACTH é recomendada para compensar a baixa especificidade e sensibilidade, respetivamente (Behrend *et al.*, 2013). Nos casos clínicos apresentados em nenhum foi utilizado a combinação descrita para diagnóstico, no entanto foi utilizado para esse fim o TSDBD nos casos 1, 3 e 4. No caso 2, como se tratava de um *check-up*, foi inicialmente quantificado o cortisol basal, tendo despertado especial atenção para a possibilidade de endocrinopatia e em seguida foi executado o Te-ACTH. Em todos os doentes, os resultados do TSDBD corroboraram com o diagnóstico de HAC devido à falha na supressão ser considerada um resultado positivo.

O te-ACTH é o método de monitorização para doentes em tratamento com trilostano em que existe mais experiência clínica e tem sido utilizado de forma confiável para a toma de decisão clínica (Bruyette, 2020). Nos casos 1, 2 e 4, foi sempre o método de eleição para o ajuste das doses do trilostano. É importante referir que este procedimento foi acompanhado de exame físico e de uma conversa com o tutor em que foi interpretada a evolução dos sinais clínicos do doente. Este processo foi facilitado com a utilização dos questionários da *Dechra*® já mencionados.

Tendo em conta que o método ideal para monitorizar o tratamento com trilostano em animais com hipercortisolismo ainda se encontra em debate, uma abordagem interessante neste relatório teria sido a utilização do recente método de monitorização por intermédio da medição de cortisol obtida no momento da próxima dose de trilostano (o chamado "cortisol pré-

trilostano"). Esta técnica é descrita como sendo mais económica, fácil e melhor correlacionada com o controlo clínico do que a realização de te-ACTH (Macfarlane *et al.*, 2016). Como o trilostano é de curta ação e expõe os seus principais efeitos algumas horas após a administração, os resultados te-ACTH são dependentes do tempo entre a última aplicação de trilostano e a administração do teste (Bell *et al.*, 2006; Griebisch *et al.*, 2013; Midence *et al.*, 2015; Boretti *et al.*, 2018), tempo este que não foi controlado nos casos clínicos expostos. Animais possivelmente sob sobredosagem com concentrações basais e pós-ACTH de cortisol $<2 \mu\text{g} / \text{dl}$ 3-6 h após a aplicação de trilostano apresentavam uma concentração de cortisol significativamente mais alta se o teste fosse repetido 6 horas depois. Assim, levantaram-se questões e preocupações acerca da confiabilidade do te-ACTH como uma ferramenta de monitorização. Embora o te-ACTH possam ser usado em animais em tratamento com trilostano, um método de monitorização sem retransmissão de ACTH também seria preferível (Aldridge *et al.*, 2016). Porém, num estudo de Golinelli *et al.*, (2021) quando apenas os dados da primeira reavaliação foram estudados para avaliar a robustez dos resultados, o “cortisol pré trilostano” falhou ao discriminar significativamente cães bem e subcontrolados, demonstrando também limitações nesta ferramenta de monitorização.

Relativamente ao tratamento, optou-se pelo tratamento médico, no qual o princípio ativo foi comum em todos os casos, o trilostano. Este medicamento é amplamente seguro, eficaz e licenciado para o controlo de HAC-HD e AD. O fabricante recomenda uma dose inicial de 2 mg/Kg uma vez ao dia (para cães) e monitorização frequente aliando a história, o exame físico e o teste bioquímico sérico (incluindo eletrólitos) em combinação com um te-ACTH (King & Morton, 2017; VMD, 2021). Nos gatos, a dose inicial recomendada é de 15-30 mg/Kg/dia (Peterson, 2012).

No caso 1, o único gato dos casos clínicos, a dose inicial utilizada foi de 6 mg/Kg/dia, sendo esta dose inferior ao indicado na bibliografia. Pelo contrário, nos casos 2 e 3, as doses iniciais foram 3 mg/Kg e 4,5 mg/Kg, respetivamente. Ambas as doses iniciais foram superiores às recomendadas, contudo, a dose para controlo do HAC em ambas foi mais elevada, não tendo existido qualquer inconveniente em principiar o tratamento com as doses descritas. No caso 3, a dose inicial foi de 1,5 mg/Kg, valor coerente com a bibliografia, pois Sanders *et al.*, 2018, afirmam que em cães a dose inicial de trilostano é de 1 - 2 mg/Kg por dia. O doente do caso 3 acabou por não realizar qualquer ajuste de dose, tendo em conta que foi declarado óbito prévio ao controlo com te-ACTH.

Nas consultas de monitorização do tratamento e de ajuste de doses foram realizados os te-ACTH, exame físico e recolha da história clínica. Além disso, casualmente foram efetuadas análises bioquímicas. A quantificação dos eletrólitos, como sugere a bibliografia, apenas foi executada na monitorização do tratamento do caso clínico 2.

Ainda no que respeita ao tratamento, no caso clínico 1, houve a necessidade de controlar o prurido de modo a evitar novas lesões cutâneas e para tal foi administrado maleato de oclacitinib, 1,8 mg/Kg/dia. Apesar de este ser um fármaco aprovado em cães, tem sido utilizado *off label* em gatos e com resultados positivos. Neste caso em particular, foi possível o controlo total do prurido com recurso a este medicamento. Os parâmetros farmacocinéticos do oclacitinib no gato são semelhantes aos descritos para o cão, embora a absorção e a eliminação sejam um pouco mais rápidas e a variabilidade entre os indivíduos seja um pouco maior (Ferrer *et al.*, 2019). Um estudo de Lopes *et al.*, (2019) concluiu que o maleato de oclacitinib é bem tolerado por gatos em doses de 1 mg/Kg/dia e 2 mg/Kg/dia.

Quanto ao plano terapêutico e às consultas de controlo analítico, foram realizadas por todos os tutores com exceção do caso 4, em que a última parte deixou de ser executada assim que o doente estabilizou os sinais clínicos. Por vezes a *compliance* dos tutores falhou nos intervalos entre controlos, que em nenhum dos casos foi respeitado na totalidade. Ainda no caso 4, os questionários do laboratório Dechra® também não foram entregues à equipa veterinária que acompanhava o animal, não tendo sido possível avaliar analiticamente a evolução dos sinais clínicos e da qualidade de vida antes do início do tratamento com trilostano e após a estabilização da endocrinopatia. Posto isto, como os tutores não voltaram a comparecer à VetSesimbra nem para os controlos clínicos, nem para a aquisição de medicação, é desconhecida a continuidade da terapêutica e o estado clínico atual do doente.

Idealmente para efeitos deste relatório e para ser possível obter comparações mais fidedignas, todos os animais deveriam ter apresentado o mesmo número de controlos.

Segundo Wehner *et al.*, 2021, em doentes clinicamente estáveis, o ajuste da dose de trilostano deve ser realizado após avaliação dos sinais clínicos, em conjunto com um questionário do proprietário que avalia sua satisfação com a terapia.

Tanto o doente do caso 1 como do 2 foram monitorizados com o auxílio dos questionários supramencionados. Segundo as normas de interpretação destes resultados, um valor próximo de 1 indica pior qualidade de vida, enquanto que um valor perto de 0 representa melhor qualidade de vida. No caso 1 a pontuação antes da do tratamento foi de $27/57 = 0,47$, enquanto que pós estabilização com o tratamento foi de $13/57 = 0,23$. Em relação ao doente do

caso 2 a pontuação pré-tratamento foi de $17/57 = 0,29$ e pós estabilização foi de $3/57 = 0,05$. Em ambas, o aumento da qualidade de vida após o tratamento com dose ajustada de trilostano demonstrou-se evidente. No que respeita aos sinais clínicos, também foi utilizado um outro questionário da *Dechra*[®], tendo sido possível observar uma evolução positiva na diminuição dos sinais. Ambos questionários foram formulados para cães, no entanto arriscamos a utilização dos mesmos no felino, uma vez que os parâmetros mencionados se adequavam aos sinais do doente em questão. O único parâmetro excluído da avaliação foi o “custa-lhe dar passeios”, que neste caso não se aplicava.

No caso clínico 3, estes questionários não foram efetuados pela brevidade entre o diagnóstico e o óbito, não tendo sido considerado uma prioridade sendo que o seu estado clínico apresentava um prognóstico bastante reservado.

Existem possíveis complicações associadas ao tratamento com trilostano, como letargia leve e transitória, diarreia e redução do apetite (Schofield *et al.*, 2020). Neste relatório apenas o doente do caso 2 apresentou complicações, nomeadamente diarreia e vômitos, estando a primeira de acordo com a bibliografia. Esta complicação foi apenas sentida aquando de um aumento da dose para 3,5 mg/Kg/dia.

Por fim, relativamente ao prognóstico o tempo médio de sobrevivência num estudo de Mellett *et al.*, (2013), com 15 gatos tratados com trilostano foi de 617 dias (variação de 80–1278 dias). O doente do caso 1 foi diagnosticado há cerca de 15 meses, portanto ainda se encontra dentro do tempo médio de sobrevida. Relativamente aos doentes caninos tratados com trilostano no HAC-HD os tempos de sobrevivência médios relatados variam de 549 a 930 dias, já no HAC-AD os tempos de sobrevida mediana relatados variam entre 353 e 484 dias (Schofield *et al.*, 2020). O caso 2 foi diagnosticado com HAC há cerca de 18 meses e o caso 4 à 11 meses. Porém esta última não sabemos se continua estável por se ter perdido total contacto com os tutores, sendo assim desconhecido se se encontra dentro da média de sobrevivência. No caso 3 em particular, entre o diagnóstico de HAC e o óbito foi apenas uma questão de poucos dias. É importante salientar que o animal aquando do diagnóstico já se encontrava com o prognóstico bastante reservado e com indicação para internamento, o que não aconteceu.

O acompanhamento dos casos clínicos é essencial e no caso 1 e 2 foi realizado até ao momento de finalização deste relatório, deste modo foi possível avaliar toda a evolução.

13. Conclusão

O HAC é uma das doenças endócrinas mais comuns em cães geriátricos, no entanto é considerada rara em gatos. Esta endocrinopatia resulta de um tumor de origem hipofisária ou adrenal que desencadeia uma superprodução crónica de cortisol, conduzindo à diminuição do bem-estar e da qualidade de vida dos animais afetados.

Os sinais clínicos estão bem descritos na literatura atual, contudo são inespecíficos, abrangentes de muitas outras condições e por vezes indiscretos o que motiva, em alguns casos, os tutores a confundirem estes sinais com consequência inevitável do envelhecimento normal dos seus animais e a procurarem ajuda médico-veterinária numa fase já tardia.

O diagnóstico do HAC é fundamentado nos sinais clínicos, análises laboratoriais, exames imagiológicos e testes funcionais endócrinos. Um diagnóstico eficiente e um tratamento subsequente podem resultar na melhoria da qualidade de vida do animal, contudo, pode ser condicionado pela falta de testes de diagnóstico precisos, assim como ferramentas de monitorização. O HAC é uma doença cujo tratamento pode ser médico ou cirúrgico.

A limitação deste relatório prende-se essencialmente na falta de exames complementares, como é o caso da urianálise que em nenhum dos casos foi realizada, assim como a medição da pressão arterial e dos eletrólitos. Também teria sido interessante beneficiar dos questionários da evolução dos sinais clínicos e da qualidade de vida de todos os animais, sendo que o processo de ajuste de dose se trata de um processo de longa duração, é estimulante avaliar a evolução positiva dos doentes. Não foi possível retirar conclusões muito relevantes, devido ao reduzido número de casos. Porém, apesar da pequena amostra, os casos abrangem diferentes quadros clínicos, com diversas apresentações e motivos muito dispares para comparência à primeira consulta, que foram desde um *check up*, a uma consulta pré-cirúrgica, uma reação alérgica e, por fim uma mordedura. Em todos os casos a terapia instituída foi o trilostano, tendo sido possível averiguar as diferentes evoluções dos doentes.

A escolha do tema deste relatório de estágio teve por base o interesse da autora pela área da medicina interna, nomeadamente pela endocrinologia, que se alicerçou ao longo do estágio curricular. A vasta casuística de HAC nesta clínica, ajudou a fomentar o interesse por esta endocrinopatia em particular.

Referências bibliográficas

- Acconcia, F. & Marino, M. (2018). Steroid Hormones: Synthesis, Secretion and Transport, In A. Belfiore & D. LeRoith (Eds.). *Principles of Endocrinology and Hormone Action* (pp. 43-72). Cham: Springer International Publishing American veterinary teaching hospitals. *Journal of Small Animal Practice*. doi:10.1111/jsap.12904
- Aldridge, C., Behrend, E. N., Kemppainen, R. J., Lee-Fowler, T. M., Martin, L. G., Ward, C. R., ... Lee, H. P. (2016). Comparison of 2 Doses for ACTH Stimulation Testing in Dogs Suspected of or Treated for Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), 1637–1641. doi:10.1111/jvim.14528
- Appelgrein, C., Hosgood, G., Drynan, E. & Nesbitt, A. (2020). Short-term outcome of adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumours that did not receive pre-operative medical management. *Australian Veterinary Journal*. doi:10.1111/avj.12991
- Aspinall, V. & Cappello, M. (2020). Endocrine system. In. V. Aspinall & M. Capello (Eds.), *Introduction to Animal and Veterinary Anatomy and Physiology* (pp. 73-78). Wallingford, Oxfordshire: CABI Publishing
- Barrett, E. (2013). Radiology of the abdomen, In A. Holloway & F. McConnell (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Radiography and Radiology* (pp. 176-239). Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association
- Behrend, E. (2015). Canine Hyperadrenocorticism, In E., Feldman, R., Nelson, C., Reusch, J., Scott-Moncrieff & E., Behrend (Eds.), *Canine and feline endocrinology* (pp. 377-451). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Behrend, E. (2020). Hyperadrenocorticism, In L. Cohn & E. Côté (Eds.), *Clinical veterinary advisor* (pp.485-488). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Behrend, E. & Melian, C. (2013). Hyperadrenocorticism in Dogs. In E. Behrend, D. Gunn-Moore e M. Campbell-Ward (Eds.), *Clinical Endocrinology of Companion Animals* (pp.43-64). Arnes, Iowa: Wiley-Blackwell

- Behrend, E. N., & Kennis, R. (2010). *Atypical Cushing's Syndrome in Dogs: Arguments For and Against*. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 285–296. doi:10.1016/j.cvsm.2009.11.002
- Behrend, E. N., Kooistra, H. S., Nelson, R., Reusch, C. E., & Scott-Moncrieff, J. C. (2013). *Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal)*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1292–1304. doi:10.1111/jvim.12192
- Bell, R., Neiger, R., McGrotty, Y., & Ramsey, I. K. (2006). Study of the effects of once daily doses of trilostane on cortisol concentrations and responsiveness to adrenocorticotrophic hormone in hyperadrenocorticoid dogs. *Veterinary Record*, 159(9), 277–281. doi:10.1136/vr.159.9.277
- Benckekroun, G., De Fornel-Thibaud, P., Rodríguez Piñeiro, M. I., Rault, D., Besso, J., Cohen, A., ... Rosenberg, D. (2010). Ultrasonography Criteria for Differentiating ACTH Dependency from ACTH Independence in 47 Dogs with Hyperadrenocorticism and Equivocal Adrenal Asymmetry. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(5), 1077–1085. doi:10.1111/j.1939-1676.2010.0559.x
- Benigni, L. (2011). Adrenal Glands. In F. Barrs & Gaschen, L. (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline ultrasonography* (pp. 147-154). Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association
- 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*, 105342. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105342
- Bennaim, M., Shiel, R. E., & Mooney, C. T. (2019b). Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests. *The Veterinary Journal*, 105343. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105343
- 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. doi:10.1111/jvim.15079

- 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. doi:10.2460/javma.248.6.652
- Bokhorst, K. L., Kooistra, H. S., Boroffka, B., & Galac, S. (2018). Concurrent pituitary and adrenocortical lesions on computed tomography imaging in dogs with spontaneous hypercortisolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(1), 72-78. doi:10.1111/jvim.15378
- Boland, L. A., & Barrs, V. R. (2017). *Peculiarities of feline hyperadrenocorticism: Update on diagnosis and treatment*. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(9), 933–947. doi:10.1177/1098612x17723245
- Boretti, F., Musella, C., Burkhardt, W., Kuemmerle-Fraune, C., Riond, B., Reusch, C., & Sieber-Ruckstuhl, N. (2018). Comparison of two prepill cortisol concentrations in dogs with hypercortisolism treated with trilostane. *BMC Veterinary Research*, 14(1). doi:10.1186/s12917-018-1750-3
- Braun, L. T., & Reincke, M. (2020). What is the role of medical therapy in adrenal-dependent Cushing's syndrome? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(3), 101376. doi:10.1016/j.beem.2020.101376
- Brossaud, J., Charret, L., Angeli, D., Haissaguerre, M., Ferriere, A., Puerto, M., ... Tabarin, A. (2021). Hair cortisol and cortisone measurements for the diagnosis of overt and mild Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 184(3), 445-454. doi: 10.1530/EJE-20-1127.
- Brown, D. R., East, H. E., Eilerman, B. S., Gordon, M. B., King, E. E., Knecht, L. A., ... Yau, H. (2020). Clinical management of patients with Cushing syndrome treated with mifepristone: consensus recommendations. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 6(1). doi:10.1186/s40842-020-00105-4
- Bruyette, D. (2020). Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs and Cats, In D. Bruyette (Ed.), *Clinical Small Animal Internal Medicine* (pp.49-64). River street, Hoboken: Wiley-Blackwell

- Cabrera Blatter, M. F., del Prado, A., Gallelli, M. F., D'Anna, E., Ivanic, J., Esarte, M., ... Castillo, V. A. (2012). Blindness in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism: Relationship with glucose, cortisol and triglyceride concentration and with ophthalmic blood flow. *Research in Veterinary Science*, 92(3), 387–392. doi:10.1016/j.rvsc.2011.04.017
- Castillo, V. A., & Gallelli, M. F. (2010). Corticotroph adenoma in the dog: Pathogenesis and new therapeutic possibilities. *Research in Veterinary Science*, 88(1), 26–32. doi:10.1016/j.rvsc.2009.07.005
- Cavalcanti, J. V. J., Skinner, O. T., Mayhew, P. D., Colee, J. C., & Boston, S. E. (2020). Outcome in dogs undergoing adrenalectomy for small adrenal gland tumors without vascular invasion. *Veterinary and Comparative Oncology*, 18(4), 599–606. doi:10.1111/vco.12587
- Combes, A., Pey, P., Paepe, D., Rosenberg, D., Daminet, S., Putcuyps, I., ... Saunders, J. H. (2012). Ultrasonographic appearance of adrenal glands in healthy and sick cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(6), 445–457. doi:10.1177/1098612x12469523
- Cross, E., Moreland, R., & Wallack, S. (2012). Feline Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism and Insulin Resistance Due to a Plurihormonal Adenoma. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(1), 8–20. doi:10.1053/j.tcam.2011.12.001
- Cushing H. (1969). The basophil adenomas of the pituitary body. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 44(4), 180–181.
- DeClue, A. E., Martin, L. G., Behrend, E. N., Cohn, L. A., Dismukes, D. I., & Lee, H. P. (2011). Cortisol and aldosterone response to various doses of cosyntropin in healthy cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(2), 176–182. doi:10.2460/javma.238.2.176
- Defarges, A. (2020). Urolithiasis in Small Animals, In D. Bruyette (Ed.), *Clinical Small Animal Internal Medicine* (pp.1123-1156). River street, Hoboken: Wiley-Blackwell
- Del Magno, S., Grinwis, G. C. M., Voorhout, G., & Meij, B. P. (2016). Dynamic computed tomography of the pituitary gland using a single slice scanner in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Research in Veterinary Science*, 107, 42–49. doi:10.1016/j.rvsc.2016.04.005

- Dennis, R., Kirberger, R., Barr, F., & Wrigley, R. (2010). Other abdominal structures: abdominal wall, peritoneal and retroperitoneal cavities, parenchymal organs. In R., Dennis, R., Kirberger, F., Barr & , R., Wrigley (Eds), *Handbook of Small Animal Radiology and Ultrasound* (pp. 229-266).doi: 10.1016/C2009-0-43690-0
- Dupont, P; Burkhardt, W; Boretti, Felicitas S; Riond, Barbara; Reusch, Claudia E; Willi, Barbara; Sieber-Ruckstuhl, Nadja S (2020). Urinary tract infections in dogs with spontaneous hypercortisolism – frequency, symptoms and involved pathogens. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 162(7):439-450. DOI: <https://doi.org/10.17236/sat00265>
- Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, J., G. (2010) The endocrine glands. In *Textbook of Veterinary Anatomy* 4th. ed. Dyce, KM; Sack, WO; Wensing, CJG St. Louis, Missouri 63043 : Saunders Elsevier, . ISBN 978-1-4160-6607-1. p. 350-362.
- Englking, L. (2012). ACTH and Glucocorticoids. In L. Englking (Ed.), *Metabolic and endocrinology physiology* (pp. 44-49). Jackson, Wyoming: Tenton NewMedia
- Feldman, E. (2015). Hyperadrenocorticism in cats, In E., Feldman, R., Nelson, C., Reusch, J., Scott-Moncrieff & E., Behrend (Eds.), *Canine and feline endocrinology* (pp.452-584). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Ferrer, L., Carrasco, I., Cristòfol, C., & Puigdemont, A. (2019). A pharmacokinetic study of oclacitinib maleate in six cats. *Veterinary Dermatology*, 31(2). doi:10.1111/vde.12819
- Fleseriu, M., Pivonello, R., Elenkova, A., Salvatori, R., Auchus, R. J., Feelders, R. A., ... Biller, B. M. K. (2019). Efficacy and safety of levoketoconazole in the treatment of endogenous Cushing's syndrome (SONICS): a phase 3, multicentre, open-label, single-arm trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(11), 855-865. doi:10.1016/s2213-8587(19)30313-4
- Galac, S. (2015). Selecting the best treatment option for a dog with cushing`s syndrome. *Acta Veterinaria-Beograd*, 65(1), 1-19. doi: 10.1515/acve-2015-0001
- Galac, S., Kars, V. J., Voorhout, G., Mol, J. A., & Kooistra, H. S. (2008). ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: A case report. *The Veterinary Journal*, 177(1), 141–143. doi:10.1016/j.tvjl.2007.04.008

- Galac, S., Reusch, C. E., Kooistra, H.S., Rijnberk, A. (2010). Adrenals. In: Rijnberk, A.D., Kooistra, H.S. (Eds.), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* (pp. 93–154). Schlütersche,
- Garcia, D. (2020). Polyuria and Polydipsia, In D. Bruyette (Ed.), *Clinical Small Animal Internal Medicine* (pp. 65-70). River street, Hoboken: Wiley-Blackwell
- Gilor, C., & Graves, T. K. (2011). Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(2), 98–108. doi:10.1053/j.tcam.2011.03.001
- Goff, J. P. (2015). The Endocrine System. In *Duke's Physiology of Domestic Animals* 13th. Ed (pp.617-653). WO West Sussex, UK: Wiley Blackwell
- Golinelli, S., de Marco, V., Leal, R., Barbarossa, A., Aniballi, C., Maietti, E. ... Fracassi, F. (2021). Comparison of methods to monitor dogs with hypercortisolism treated with trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1-12. doi:10.1111/jvim.1626912
- Golinelli, S., Tardo, A. & Fracassi, F. (2020). Medical treatment and therapeutic monitoring options in dogs with Cushing's syndrome. *Veterinaria*, 34(5), 207-219. Retrieved from: https://www.researchgate.net/publication/344948191_Medical_treatment_and_therapeutic_monitoring_options_in_dogs_with_Cushing's_syndrome
- Gortel, K. (2020). Cutaneous Manifestations of Systemic Disease, , In D. Bruyette (Ed.), *Clinical Small Animal Internal Medicine* (pp.1481-1490). River street, Hoboken: Wiley-Blackwell
- Greco, D. & Davidson, A. (2017). Feline Hyperadrenocorticism. In D. Greco & A. Davidson (Eds.), *Small Animal Endocrinology and Reproduction*. River street, Hoboken: Wiley-Blackwell
- Griebsch, C., Lehnert, C., Williams, G. J., Failing, K., & Neiger, R. (2013). Effect of Trilostane on Hormone and Serum Electrolyte Concentrations in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(1), 160–165. doi:10.1111/jvim.12268

- Hara, Y. (2020). Transsphenoidal Surgery in Canines: Safety, Efficacy and Patient Selection. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 11, 1-14. doi:10.2147/VMRR.S175995
- Herrtage, M. & Ramsey, I. (2012). Canine hyperadrenocorticism. In: C. Mooney & M. Peterson (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline endocrinology* (pp. 167-189). Quedgeley, Gloucester : British Small Animal Veterinary Association
- Hoerauf, A., & Reusch, C. (1999). Ultrasonographic characteristics of both adrenal glands in 15 dogs with functional adrenocortical tumors. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35(3), 193–199. doi:10.5326/15473317-35-3-193
- 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*, 51(11), 681-690. doi:10.1111/jsap.12904
- Holland, M. (2020). Adrenal Gland, In, M. Holland & J. Hudson (Eds.), *Feline diagnostic imaging* (pp. 427-438). River street, Hoboken: Wiley-Blackwell
- José, P., Bermejo, C., Alonso-Miguel, D., Moral, I., Cuesta Alvaro, P. & Alenza, M. (2020a). Changes in systolic blood pressure in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism during the first year of trilostane treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35, 130-141. doi: 10.1111/jvim.15978
- José, P., Bermejo, C., Moral, I., Alvaro, P., & Alenza, M. D. (2020b). Prevalence and risk factors associated with systemic hypertension in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34(5), 1768-1778. doi:10.1111/jvim.15841
- Junqueira, L. & Carneiro, J. (2017). Glândulas Endócrinas. In. L. Junqueira & J. Carneiro (Eds.), *Histologia básica* (pp. 1320-1388). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan
- Keith, A. M., Bruyette, D., & Stanley, S. (2013). Trilostane Therapy for Treatment of Spontaneous Hyperadrenocorticism in Cats: 15 Cases (2004-2012). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1471–1477. doi:10.1111/jvim.12178

- King, J. B., & Morton, J. M. (2017). Incidência e fatores de risco para hipoadrenocorticismo em cães tratados com trilostano. *The Veterinary Journal*, 230, 24-29. doi: 10.1016 / j.tvjl.2017.10.018
- Knight, S., Mooney, C. T., & Robert, S. (2019). Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Companion Animal*, 24(11), 570–577. doi:10.12968/coan.2019.0048
- Konig, H. & Liebich H. (2020). Endocrine glands (glandulae endocrinae). In H., König & H. Liebich (Eds.), *Veterinary Anatomy of Domestic Animals Textbook and Colour Atlas* (pp. 587-596). Nova York: Thieme Medical Publishers, Incorporated.
- Lee, S., Lee, A., Chai, S.-H., Lee, S., Kweon, O., & Kim, W. H. (2020). *Ectopic Cushing's syndrome associated with a pheochromocytoma in a dog: a case report. BMC Veterinary Research*, 16(1). doi:10.1186/s12917-020-2244-7
- Lemetayer, J. & Blois, S. (2018). Update on the use of trilostane in dogs. *Can Vet J*, 59, 397-407. Retrieved from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855282/pdf/cvj_04_397.pdf
- Lopes, N. L., Campos, D. R., Machado, M. A., Alves, M. S. R., de Souza, M. S. G., da Veiga, C. C. P., ... Fernandes, J. I. (2019). A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of oclacitinib in cats. *BMC Veterinary Research*, 15(1). doi:10.1186/s12917-019-1893-x
- Lun, K. & Boston, S. (2020). Tumors of the Endocrine System, In D. Vail, D. Thamm & J. Liptak (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (pp. 565-596). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Luu-The, V. (2013). Assessment of steroidogenesis and steroidogenic enzyme functions. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 137, 176–182. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.05.01
- Macfarlane, L., Parkin, T., & Ramsey, I. (2016). Pre-trilostane and three-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs. *Veterinary Record*, 179(23), 597–597. doi:10.1136/vr.103744

- MacPhail, C. & Fossum, T. (2019). Surgery of the Endocrine System, In J. Cho, D. Dewey, K. Hayashi, J. Huntingford, J. Quandt, M. Radlinsky ... A. Yu-Speigth (Eds.). *Small Animal Surgery* (pp.586-630). Philadelphia, PA: Elsevier
- Meij, BP; Kooistra, HS; Rijnberk, A. (2010) Hypothalamus-Pituitary System. In *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* 2th. ed. Kooistra, HS; Rijnberk, A. Hannover : Schlütersche, . ISBN 978-3-89993-058-0. p. 13–54.
- Melián, C., Pérez-Lopéz, L., Saavedra, P., Ravelo-García, A., Santos, Y. & Jaber, J. (2021). Ultrasound evaluation of adrenal gland size in clinically healthy dogs and in dogs with hyperadrenocorticism. *Veterinary Record*, e80, 1-9. doi:10.1002/vetr.80
- Mellet Keith, A. M., Bruyette, D., & Stanley, S. (2013). Trilostane Therapy for Treatment of Spontaneous Hyperadrenocorticism in Cats: 15 Cases (2004-2012). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1471–1477. doi:10.1111/jvim.12178
- Menchetti, M., De Risio, L., Galli, G., Cherubini, G. B., Corlazzoli, D., Baroni, M., & Gandini, G. (2019). Neurological abnormalities in 97 dogs with detectable pituitary masses. *Veterinary Quarterly*, 1–13. doi:10.1080/01652176.2019.1622819
- Mesich, M. L. L., Mayhew, P. D., Paek, M., Holt, D. E., & Brown, D. C. (2009). Gall bladder mucocoeles and their association with endocrinopathies in dogs: a retrospective case-control study. *Journal of Small Animal Practice*, 50(12), 630–635. doi:10.1111/j.1748-5827.2009.00811.x
- Miceli, D. D., Pignataro, O. P., & Castillo, V. A. (2017). Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. *Research in Veterinary Science*, 115, 425–431. doi:10.1016/j.rvsc.2017.07.026
- Midence, J. N., Drobatz, K. J., & Hess, R. S. (2015). Cortisol Concentrations in Well-Regulated Dogs with Hyperadrenocorticism Treated with Trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1529–1533. doi:10.1111/jvim.13615

- Missaghian E, Kempná P, Dick B, Hirsch A, Alikhani-Koupaei R, Jégou B *et al.* (2009). Role of DNA methylation in the tissue-specific expression of the CYP17A1 gene for steroidogenesis in rodents. *Journal of Endocrinology*. Jul; 202(1):99–109.
- Nagata, N., Kojima, K., & Yuki, M. (2016). Comparison of Survival Times for Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in a Primary-Care Hospital: Treated with Trilostane versus Untreated. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(1), 22–28. doi:10.1111/jvim.14617
- Nelson, R. & Maggiore, A. (2020). Endocrine disorders, In R., Nelson & C. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (pp. 857-897). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Newell-Price, J. & Auchus, R. (2020). The Adrenal Cortex, In S. Melmed, R. Auchus, A. Goldfine, R. Koenig & C. Rosen (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (pp. 480-538). Philadelphia, PA: Elsevier
- Nieman, L. K., Biller, B. M. K., Findling, J. W., Murad, M. H., Newell-Price, J., Savage, M. O., & Tabarin, A. (2015). Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(8), 2807–2831. doi:10.1210/jc.2015-1818
- Nieman, L., K. (2018). *Diagnosis of Cushing's Syndrome in the Modern Era*. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(2), 259–273. doi:10.1016/j.ecl.2018.02.001
- Norman, A. & Henry, H. (2015). Adrenal corticoids, In A. Norman & H. Henry (Eds.). *Hormones* (pp.27-53). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Norman, A. & Henry, H. (2015). Steroid hormones: Chemistry, Biosynthesis, and Metabolism, In A. Norman & H. Henry (Eds.). *Hormones* (pp.27-53). St. Louis, Missouri: Elsevier
- 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. doi:10.1111/jsap.12523

- Osborne, C. (2018). Treating Cancer in Geriatric Pets, In A. Villalobos & L. Kaplan (Eds.), *Canine and Feline Geriatric Oncology* (pp. 153-264). River street, Hoboken: Wiley-Blackwell
- Owen, T. J., Martin, L. G., & Chen, A. V. (2018). Cirurgia Transesfenoidal para Tumores Pituitários e Outras Massas Selares. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 48 (1), 129-151. doi: 10.1016 / j.cvsm.2017.08.006
- Pagani, E., Tursi, M., Lorenzi, C., Tarducci, A., Bruno, B., Borgogno Mondino, E. C., & Zanatta, R. (2016). Ultrasonographic features of adrenal gland lesions in dogs can aid in diagnosis. *BMC Veterinary Research*, 12(1). doi:10.1186/s12917-016-0895-1
- Park, M., Kim, B., Song J., & Youn, Y. (2021). Successful treatment of occult hyperadrenocorticism with mitotane but not trilostane in a dog. *Veterinary Medicine Science*, 7:1150–1153. doi:10.1002/ vms3.482
- Perez-Alenza, D. & Melián, C. (2017). Hyperadrenocorticism in dogs, In S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté (Eds.), *Veterinary internal medicine* (pp. 4345-4389). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Pérez-López, L., Wägner, A. M., Saavedra, P., Jaber, J. R., & Melián, C. (2020). Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size in two body weight categories of healthy adult cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(8), 804-808. 1098612X2097496. doi:10.1177/1098612x20974962
- Peterson, M. (2012). Feline hyperadrenocorticism. In: C. Mooney & M. Peterson (Eds.), *BSAVA manual of canine and feline endocrinology* (pp. 190-198). Quedgeley, Gloucester : British Small Animal Veterinary Association
- Petroff, B., & Greco, D. (2020). Endocrinology. In B. G., Klein (Ed.), *Cunningham's textbook of veterinary physiology* (pp. 359-427). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Pivonello, R., Ferrigno, R., Martino, M., Simeoli, C., Paola, N., ... Colao, A. (2020). Medical Treatment of Cushing's Disease: An Overview of the Current and Recent Clinical Trials. *Frontiers in Endocrinology*, 648(11), 1-29. doi: 10.3389/fendo.2020.00648

- Plummer, P. (2014). Getting down to the basics of the adrenal gland. *NAVTA Journal*, 12-18. Retrieved from: https://cdn.ymaws.com/www.navta.net/resource/resmgr/Media/NAVTA_DecJan14_WEB.pdf
- Ramsey, I. (2019). Monitoring treatment in canine hyperadrenocorticism. Paper session presented at the BSAVA Congress, Bourgelat.
- Ramsey, I. & Herritage, M. (2017). Feline Hyperadrenocorticism, In S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté (Eds.), *Veterinary internal medicine* (pp. 4390-4410). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Reece, W. & Rowe, E. (2017). System. In W. Reece & E. Rowe (Eds.), *Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals* (pp. 242-266). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell
- Riverburg, R., Owen, T., Martin, L. & Chen, A. (2021). Pituitary Surgery: Changing the Paradigm in Veterinary Medicine in the United States. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 57(2), 1-8. doi:10.5326/JAAHA-MS-7009
- Robertson, I. (2018). Magnetic Resonance Imaging Features of Brain Disease in Small Animals, In D. Thrall (Ed.). *Textbook Of Veterinary Diagnostic Radiology* (pp. 204-229). St. Louis, Missouri: Elsevier
- Sanders, K., Galac, S. & Meji, B. (2021). Pituitary Tumour Types in Dogs and Cats. *The Veterinary Journal*, 270, 1-9. doi: 10.1016/j.tvjl.2021.105623
- Sanders, K., Kooistra, H. S., & Galac, S. (2018). *Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. The Veterinary Journal*, 241, 42-51. doi:10.1016/j.tvjl.2018.09.014
- Sawada, H., Mori, A., Lee, P., Sugihara, S., Oda, H., & Sako, T. (2018). Pituitary size alteration and adverse effects of radiation therapy performed in 9 dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Research in Veterinary Science*, 118, 19–26. doi:10.1016/j.rvsc.2018.01.001
- Schofield, I., Brodbelt, D. C., Wilson, A. R. L., Niessen, S., Church, D., & O'Neill, D. (2019). Survival analysis of 219 dogs with hyperadrenocorticism attending primary care practice in England. *Veterinary Record*, vetrec–2018–105159. doi:10.1136/vr.105159

- Schofield, I., Geddes, R., Fenn, J. & Ramsey, I. (2020). Update on the treatment options for canine hyperadrenocorticism. *In Practice*, 42(10), 540-546. doi: 10.1136/inp.m4059
- Scott-Moncrieff, C. (2011). Endocrine tumors, In J. Dobson & B. Lascelles (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology* (pp.309-328). Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association
- Smalle, T. M., Cahalane, A. K., & Köster, L. S. (2015). Gallbladder mucocoele: A review. *Journal of the South African Veterinary Association*, 86(1). doi:10.4102/jsava.v86i1.1318
- Smets, P. M. Y., Lefebvre, H. P., Meij, B. P., Croubels, S., Meyer, E., Maele, I., & Daminet, S. (2012). Long-Term Follow-Up of Renal Function in Dogs after Treatment for ACTH-Dependent Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 565–574. doi:10.1111/j.1939-1676.2012.00915.x
- Sturtz, R. & Asprea, L. (2012). Endocrine Physiology. In R. Sturtz & L. Asprea (Eds.), *Anatomy and Physiology for Veterinary Technicians and Nurses: A Clinical Approach* (pp. 118-123). Arnes, Iowa: Wiley-Blackwell
- Taylor, S. S., Sparkes, A. H., Briscoe, K., Carter, J., Sala, S. C., Jepson, R. E., ... Scansen, B. A. (2017). ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Hypertension in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(3), 288–303. doi:10.1177/1098612x17693500
- Thakkar, K., Lila, A., Sarathi, V., Ramteke-Jadhav, S., Goroshi, M., Memon, S. ... Shah, N. (2019). Cabergoline may act as a radioprotective agent in Cushing's disease. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 92, 55–62. doi:10.1111/cen.14123
- Tritos, N. A., & Biller, B. M. K. (2018). Medical Therapy for Cushing's Syndrome in the Twenty-first Century. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(2), 427–440. doi:10.1016/j.ecl.2018.01.006
- Vala, H., Rodrigo, J., Esteves, F., Santos, C., Cruz, R., Mega, C., & Nobreg, C. (2013). The Endocrine Glands in the Dog: From the Cell to Hormone. *Insights from Veterinary Medicine*. doi:10.5772/53577
-

Valentin, S. Y., Cortright, C. C., Nelson, R. W., Pressler, B. M., Rosenberg, D., Moore, G. E., & Scott-Moncrieff, J. C. (2014). Clinical Findings, Diagnostic Test Results, and Treatment Outcome in Cats with Spontaneous Hyperadrenocorticism: 30 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 481–487. doi:10.1111/jvim.12298

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(4), 989–995. doi:10.1111/jvim.14367

VMD (2021) Vetoryl 30 mg, 60 mg, 120 mg. Summary of product characteristics. https://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/files/SPC_Documents/SPC_613955.PDF. Acedido a 22 de junho, 2021.

Webb, A. & Cullen, C. (2021). Ocular Manifestations of Systemic Diseases, In K. Gelatt (Ed.), *Veterinary Ophthalmology* (pp.2329-2420). River street, Hoboken: Wiley-Blackwell

Wehner, A., Glöckner, S., Weiss, B., Ballhausen, D., Stockhaus, C., Zablotzki, Y., & Hartmann, K. (2021). Association between ACTH stimulation test results and clinical signs in dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. *The Veterinary Journal*, 276, 105740. doi:10.1016/j.tvjl.2021.105740

Wisner, E. & Zwingenberger, A. (2015). Atlas of Small Animal CT and MRI, In E. Wisner & A. Zwingenberger (Eds.), Adrenal gland (pp. 561-571). Arnes, Iowa: Wiley-Blackwell

Younes, A., Berdeja, J. G., Patel, M. R., Flinn, I., Gerecitano, J. F., Neelapu, S. S., ... Oki, Y. (2016). Safety, tolerability, and preliminary activity of CUDC-907, a first-in-class, oral, dual inhibitor of HDAC and PI3K, in patients with relapsed or refractory lymphoma or multiple myeloma: an open-label, dose-escalation, phase 1 trial. *The Lancet Oncology*, 17(5), 622–631. doi:10.1016/s1470-2045(15)00584-7

Zhang, D., Damoiseaux, R., Babayan, L., Rivera-Meza, E. K., Yang, Y., Bergsneider, M., ... Heaney, A. P. (2020). Targeting Corticotroph HDAC and PI3-Kinase in Cushing Disease. *The*

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 106(1), 232-246
doi:10.1210/clinem/dgaa699

Zini, E. & Berlanda, M. (2018). Hyperadrenocorticism in Dogs and Cats, In W. Gram Rowan, R. Milner & R. Lobetti (Eds.), *Chronic Disease Management for Small Animals* (pp. 169-174). River street, Hoboken: Wiley-Blackwell

Anexo 1: geral

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 Bebe e urina uma quantidade normal	1 É possível que beba e urine mais	2 Bebe e urina mais	3 Bebe e urina de forma constante	

Apetite				Pontuação do seu cão	
	0 Come uma quantidade normal	1 Acaba a comida rapidamente	2 Acaba a comida rapidamente e pede mais	3 Está muito obcecado com a comida	

Aspetto				Pontuação do seu cão	
	0 Aspetto normal	1 Um pouco menos de pelo e má qualidade da pele	2 Pouco pelo +/- algo de barriga	3 Muito pouco pelo +/- barriga	

Atitude / atividade				Pontuação do seu cão	
	0 Atitude e atividade normais	1 Não é o mesmo	2 Não é o mesmo +/- respiração ofegante em repouso	3 Não é o mesmo, débil +/- respiração ofegante constante	

Outros sinais clínicos observados (ex: vômitos, diarreia, não come,...)

Figura 14: Questionário de pontuação clínica da síndrome de Cushing.

CushQoL-pet:

Questionário de Qualidade de Vida em Cushing

Complete este questionário para que o seu médico veterinário saiba qual é a evolução do seu cão com o tratamento e como trabalha o Vetoryl® para recuperar a saúde e a qualidade de vida.

Por favor, escolha a opção que melhor descreva como está o seu cão atualmente em cada pergunta.

	Nunca	Às vezes	Frequentemente	Sempre
IMPACTO CLÍNICO NO CÃO	0	1	2	3
Tem demasiada sede				
Urina-se em casa				
Tem muita fome				
Apresenta respiração ofegante excessiva				
ATITUDE DO CÃO	0	1	2	3
Está deprimido e tranquilo				
Não tem energia				
Não quer interagir com outras pessoas / cães				
Não quer brincar comigo				
Parece desorientado / confuso				
IMPACTO FÍSICO NO CÃO	0	1	2	3
Estou preocupado com o seu peso				
O seu pelo tem mau aspeto				
A sua pele parece não estar bem (seca, fina)				
Está em má forma (ex. perda muscular, barriga)				
Custa-lhe dar passeios grandes				
IMPACTO SOBRE O TUTOR	0	1	2	3
Estou preocupado com a saúde do meu cão no futuro				
A rotina que eu e meu cão tínhamos foi modificada				
Sinto que me custa gerir a saúde do meu cão				
Penso que o meu cão e eu perdemos o vínculo				
Sinto que a aparência dele gera comentários negativos				
PONTUAÇÃO TOTAL				

Figura 15: Questionário de Qualidade de Vida em Cushing.



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 1 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 UK: POM-V IE: POM

For further information contact: Dechra Veterinary Products Limited, Sansaw Business Park, Hadnall, Shrewsbury, Shropshire, SY4 4AS T +44 (0)1939 211200 F +44 (0)1939 211201 www.dechra.co.uk www.dechra.ie
Registered Office: 24 Cheshire Avenue, Cheshire Business Park, Lostock Gralam, Northwich CW9 7UA. Registered in England and Wales, Company Registration No.5385888. Dechra Veterinary Products Limited is a trading business of Dechra Pharmaceuticals PLC.

Use medicines responsibly: www.noah.co.uk/responsible

June 2020 DVP1410



Figura 16: Quantificação do Questionário de Qualidade de Vida em Cushing.

Anexo 2: caso clínico 1

Tabela 28: Resultados das análises bioquímicas.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Creatinina	0,59	mg/dL	0.6 – 1.6
Glucose	21	mg/dL	70 – 120
GPT/ALT	28	U/L	10 – 130

Tabela 29: Análises bioquímicas realizadas 4 meses após início de tratamento.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Albumina	2,4	g/dl	2,1 – 3,3
ALT	10	UI/l	10 – 88
Creatinina	0,8	mg/dl	0,5 – 1,7
Glicose	103	mg/dl	75 – 140
ALP	50	UI/l	7 – 80
Proteínas totais	6,5	g/dl	5,4 – 7,8
Ureia	38	mg/dl	10 – 60

Anexo 3: caso clínico 2

Tabela 30: Resultados da quantificação da T4 total.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Tiroxina – T4	1,96	µg/dl	1,5 – 3,8

Tabela 31: Resultados do hemograma um mês após o início do tratamento com trilostano.

Análise	Resultado	Unidade	Intervalo de referência
Eritrócitos	8,06	$\times 10^6/\text{mm}^3$	5,5 – 8,5
Hemoglobina	19,2	g/dL	12,0 – 18,0
Hematócrito	56,0	%	37,0 – 55,0
VGM	69,5	μm^3	60,0 – 74,0
HGM	23,8	pg	19,5 – 24,5
CHGM	34,3	g/dL	31,0 – 36,0
RDW	16,4	%	12,0 – 18,0
Leucócitos	11,2	$\times 10^3/\text{mm}^3$	6,0 – 17,0
Linfócitos	0,6	$\times 10^3/\text{mm}^3$	1,0 – 4,8
Monócitos	0,5	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,20 – 2,0
Neutrófilos	9,4	$\times 10^3/\text{mm}^3$	3,0 – 11,8
Eosinófilos	0,6	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,10 – 1,3
Basófilos	0,0	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,0 – 0,5
Plaquetas	408	$\times 10^3/\text{mm}^3$	200 – 500
MPV	9,7	μm^3	5,0 – 15,0
PCT	0,4	%	0,2 – 0,5
PDW	42,7	%	4,6 – 65,2

Tabela 32: Resultados do hemograma 3 meses após o diagnóstico.

Análise	Resultado	Unidade	Intervalo de referência
Eritrócitos	7,46	$\times 10^6/\text{mm}^3$	5,5 – 8,5
Hemoglobina	17,1	g/dL	12,0 – 18,0
Hematócrito	49,9	%	37,0 – 55,0
V.G.M.	66,9	μm^3	60,0 – 74,0
H.G.M.	22,9	pg	19,5 – 24,5
C.H.G.M.	34,3	g/dL	31,0 – 36,0
R.D.W.	14,7	%	12,0 – 18,0
Leucócitos	9,8	$\times 10^3/\text{mm}^3$	6,0 – 17,0
Linfócitos	0,9	$\times 10^3/\text{mm}^3$	1,0 – 4,8
Monócitos	0,6	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,20 – 2,0
Neutrófilos	7,8	$\times 10^3/\text{mm}^3$	3,0 – 11,8
Eosinófilos	0,5	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,10 – 1,3
Basófilos	0,0	$\times 10^3/\text{mm}^3$	0,0 – 0,5
Plaquetas	258	$\times 10^3/\text{mm}^3$	200 – 500
MPV	10,3	μm^3	5,0 – 15,0
PCT	0,3	%	0,2 – 0,5
PDW	53,3	%	4,6 – 65,2

Tabela 33: Resultados das análises bioquímicas 3 meses após o diagnóstico.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
A.L.T	202	UI/l	10 – 88
Bilirrubina total	0,2	mg/dl	0,1 – 0,7
Creatinina	0,5	mg/dl	0,5 – 1,5
Glicose	104	mg/dl	60 – 120
Proteínas totais	5,1	g/dl	5,4 – 7,1
Ureia	13	mg/dl	15 – 40
ALP	968	u/L	10 – 92

Tabela 34: Resultados das análises bioquímicas 7 meses após o diagnóstico.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Albumina	3,2	g/dl	2,6 – 4,0
ALT	132	UI/l	10 – 88
AST	56	UI/l	10 – 88
Bilirrubina total	0,2	mg/dl	0,1 – 0,7
Colesterol	162	mg/dl	100 – 275
Creatinina	0,59	mg/dl	0,5 – 1,5
Glicose	103	mg/dl	75 – 128
Proteínas totais	6,4	g/dl	5,0– 7,2
Ureia	22	mg/dl	15– 40
ALP	326	u/l	13 – 83
Fosforo	2,5	mg/dl	1,9 – 5,0
Cálcio	11,6	mg/dl	9,3-11,1
Potássio	4,3	mEq/l	3,8 – 5,0
Cloro	108	mEq/l	102 – 117

Tabela 35: Resultados das análises bioquímicas um ano após o diagnóstico.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
Albumina	3,2	g/dl	2,6 – 4,0
ALT	123	UI/l	10 – 88
AST	56	UI/l	10 – 88
Bilirrubina total	0,2	mg/dl	0,1 – 0,7
Colesterol	162	mg/dl	100 – 275
Creatinina	0,51	mg/dl	0,5 – 1,5
Glicose	100	mg/dl	75 – 128
Proteínas totais	6,3	g/dl	5,0– 7,2
Ureia	19,8	mg/dl	15– 40
ALP	272	u/l	13 – 83
Fosforo	2,8	mg/dl	1,9 – 5,0
Cálcio	11,5	mg/dl	9,3-11,1
Potássio	4,3	mEq/l	3,8 – 5,0
Cloro	108	mEq/l	102 – 117

Anexo 4: caso clínico 3

Tabela 36: Resultados do ionograma.

Análise	Resultado	Unidade	Intervalo de referência
Sódio (Na⁺)	148	mmol/l	140 – 151
Potássio (K⁺)	5,4	mmol/l	3,4 – 5,4
Cloretos (Cl⁻)	112	mmol/l	105 – 120

Tabela 37: Resultados do segundo hemograma realizado.

Análise	Resultado	Unidade	Intervalo de referência
Eritrócitos	3,86	x10 ⁶ /mm ³	5,5 – 8,5
Hemoglobina	9,4	g/dL	12,0 – 18,0
Hematócrito	28,0	%	37,0 – 55,0
VGM	72,5	µm ³	60,0 – 74,0
HGM	24,4	pg	19,5 – 24,5
CHGM	33,6	g/dL	31,0 – 36,0
RDW	16,0	%	12,0 – 18,0
Leucócitos	51,8	x10 ³ /mm ³	6,0 – 17,0
Linfócitos	2,4	x10 ³ /mm ³	1,0 – 4,8
Monócitos	3,0	x10 ³ /mm ³	0,20 – 2,0
Neutrófilos	46,2	x10 ³ /mm ³	3,0 – 11,8
Eosinófilos	0,1	x10 ³ /mm ³	0,1 – 1,3
Basófilos	0,2	x10 ³ /mm ³	0,0 – 0,5
Plaquetas	522	x10 ³ /mm ³	200 – 500
MPV	11,4	µm ³	5,0 – 15,0
PCT	0,6	%	0,2 – 0,5
PDW	62,4	%	4,6 – 65,2

Anexo 5: caso clínico 4

Tabela 38: Resultados das análises bioquímicas realizadas no último controlo.

	Resultado	Unidade	Valor de referência
ALT	81	UI/l	10 – 88
Creatinina	0,7	mg/dl	0,5 – 1,5
Bilirrubina total	0,5	mg/dl	0,1 – 0,7
Glicose	98	mg/dl	60 – 120
ALP	819	UI/l	10 – 92
Proteínas totais	7,0	g/dl	5,4 – 7,1
Ureia	19	mg/dl	15 – 40