

ANA CATARINA CUSTÓDIO COSTA

HIPERADRENOCORTICISMO CANINO:
Revisão de literatura e descrição de 3 casos clínicos

Orientador: Professor Doutor João Martins

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

ANA CATARINA CUSTÓDIO COSTA

HIPERADRENOCORTICISMO CANINO:

Revisão de literatura e descrição de 3 casos clínicos

Relatório de estágio defendido em provas públicas para a 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 7 de outubro de 2021, com o Despacho de Nomeação de Júri Nº 271/2021, de 29 de setembro de 2021 com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Eduardo Marcelino;

Arguente: Prof^a Doutora Rute Teixeira;

Orientador: Prof. Doutor João Martins.

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2021

Be patient. Everything you want, if it's true, and most importantly, if it's meant to be yours, it will happen - William Shakespeare

Agradecimentos

A todos os docentes e colaboradores da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias pelo profissionalismo, dedicação, exigência e transmissão de conhecimentos ao longo destes seis anos.

Ao meu orientador, Professor João Martins, pela disponibilidade e ajuda na realização deste relatório.

A toda a equipa do Hospital Alma Veterinária por me terem recebido tão bem, por toda a disponibilidade e pela partilha de conhecimentos.

Aos meus pais, por todo o apoio e pela possibilidade de realizar este curso.

À Maria, Sofia, Margarida e Luís, companheiros desde o primeiro ao último dia do curso, pela amizade, pelo apoio e pelos bons momentos que nos foram proporcionados e sei que irá ser para toda a vida.

À Sara, Cátia Lopes, Cátia Dias, Bárbara e Cristiana pelo apoio e compreensão das várias ausências ao longo deste percurso, mas cuja amizade permaneceu.

Por fim, ao Rufus, 'cãopanheiro' há 16 anos, por ser a minha motivação e o meu parceiro das noites longas.

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 teve como objetivo o desenvolvimento do tema Hiperadrenocorticismo canino. Inclui uma revisão bibliográfica extensa sobre o tema e apresentação e discussão de 3 casos clínicos.

O Hiperadrenocorticismo, também conhecido como Síndrome de Cushing, é uma das endocrinopatias mais comuns diagnosticadas em cães. Esta doença ocorre devido a uma produção ou administração excessiva de glucocorticoides e geralmente afeta cães mais velhos. A sua origem pode ser hipofisária (Hiperadrenocorticismo Hipófise-Dependente) ou adrenal (Hiperadrenocorticismo Adrenal-Dependente). O excesso de glucocorticoides leva a uma combinação de alterações físicas e analíticas que têm um impacto considerável na qualidade de vida do animal. O diagnóstico de Hiperadrenocorticismo deve ser baseado na combinação entre os sinais clínicos e achados do exame físico e os resultados obtidos nos exames complementares de diagnóstico como hemograma, análises bioquímicas, urianálise, testes que avaliam a função adrenal, ecografia abdominal e tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Como opções de tratamento, a terapia médica com trilostano é a mais utilizada comparativamente à terapia cirúrgica. O prognóstico é favorável quando o diagnóstico é realizado atempadamente e quando há um bom cumprimento do plano terapêutico.

Palavras-chave: Hiperadrenocorticismo; Glucocorticoides; Glândula adrenal; Hipófise; Cortisol; 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 discusses canine Hyperadrenocorticism. Includes an extensive bibliographic review on the topic, as well as presentation and discussion of 3 case-studies.

Hyperadrenocorticism, also known as Cushing's Syndrome, is one of the most common endocrinopathies diagnosed in dogs. This disease occurs due to an excessive production or administration of glucocorticoids and usually affects older dogs. Its origin may be pituitary (Pituitary-Dependent-Hyperadrenocorticism) or adrenal (Adrenal-Dependent-Hyperadrenocorticism). The excess of glucocorticoids leads to a combination of physical and analytical changes that have a considerable impact on the animal's quality of life. The diagnosis of Hyperadrenocorticism should be based on a combination of clinical signs and physical examination findings and the results obtained in complementary diagnostic tests such as complete blood count, serum chemistry profile, urinalysis, tests that assess adrenal function, abdominal ultrasound and computed tomography or magnetic resonance. As treatment options, medical therapy with trilostane is the most used compared to surgical therapy. The prognosis is favorable when the diagnosis is made on time and when there is a good compliance with the therapeutic plan.

Keywords: Hyperadrenocorticism; Glucocorticoids; Adrenal gland; Pituitary; Cortisol; Trilostane.

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

ACTH – Hormona Adrenocorticotrópica	Kg – Quilograma
ACTHe – Hormona Adrenocorticotrópica endógena	MCH – Hemoglobina Corpuscular Média
ALP – Fosfatase alcalina	MCHC – Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média
ALT – Alanina aminotransferase	MCV – Volume Corpuscular Médio
BID – Duas vezes ao dia, da locução latina “ <i>bis in die</i> ”	MPV – Volume Plaquetário Médio
BUN – Ureia	Na:K – Rácio sódio:potássio
CA – Córtex adrenal	PAAF – Punção Aspirativa com Agulha Fina
CRH – Hormona Libertadora de Corticotropina	PD – Polidipsia
DM – <i>Diabetes Mellitus</i>	PO – Por via oral, da locução latina “ <i>per os</i> ”
DU – Densidade Urinária	PU – Poliúria
EHHA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	RCCU – Rácio Cortisol/Creatinina na Urina
<i>Et al.</i> – E outros, da locução latina “ <i>et alii</i> ”	RDW – Distribuição dos eritrócitos
GA – Glândula Adrenal	RM – Ressonância Magnética
GAD – Glândula Adrenal Direita	SC – Sinais clínicos
GAE – Glândula Adrenal Esquerda	SID – Uma vez ao dia, da locução latina “ <i>semel in die</i> ”
GC – Glucocorticoides	TA – Tumor adrenal
HAC – Hiperadrenocorticismo	TC – Tomografia Computorizada
HAC-AD – Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente	TeACTH – Teste de Estimulação com ACTH
HAC-HD – Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente	TH – Tumor hipofisário
HipoA – Hipoadrenocorticismo	TMS – Tempo mediano de sobrevivência
HPCO – Higiene profissional da cavidade oral	TRC – Tempo de repleção capilar
IR – Intervalo de Referência	TRH – Hormona Libertadora da Tirotropina
ITU – Infecções do Trato Urinário	TSA – Teste de Suscetibilidade a Antibióticos
IU – Infecções urinárias	
IV – Via intravenosa	

TSDAD – Teste de Supressão com Dexametasona em Alta Dose	β – Beta
TSDBD - Teste de Supressão com Dexametasona em Baixa Dose	> - Maior
TSH – Hormona Estimuladora da Tiroide	< - Menor
T3 – Triiodotironina	% - Percentagem
T4 – Tiroxina	1 ^a – Primeira
t0 – Tempo 0 (antes da administração de Dexametasona)	1 ^o - Primeiro
t3 – Tempo 3 (três horas após administração de ACTH sintética)	2 ^o – Segundo
t4 – Tempo 4 (quatro horas após administração de Dexametasona)	3 ^o – Terceiro
t8 - Tempo 8 (oito horas após administração de Dexametasona)	4 ^o - Quarto
	5 ^o - Quinto
	10 ⁹ /L – Dez elevado a nove por litro
	10 ¹² /L – Dez elevado a doze por litro
cm - Centímetros	
fL – Fentolitro	
g/dL – Gramas por decilitro	
g/L – Gramas por litro	
mEq/L – Miliequivalente por litro	
mg - Miligramas	
mg/dL – Miligrama por decilitro	
mg/Kg – Miligrama por quilograma	
mg/mL – Miligrama por mililitro	
mL/L – Mililitro por litro	
mm – Milímetros	
mm/Hg – Milímetros de mercúrio	
pg – Picograma	
U/L – Unidades por litro	
µg/dL – Micrograma por decilitro	
µg/Kg – Micrograma por quilograma	

Índice Geral

Índice de Figuras	9
Índice de Tabelas	10
Índice de Gráficos.....	11
1. Casuística do estágio.....	12
2. Introdução.....	18
2.1. Anatomia e fisiologia	18
2.1.1. Hipotálamo e hipófise.....	18
2.1.2. Glândulas adrenais	19
2.1.3. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal	19
2.2. Etiologia	20
2.2.1. Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente	20
2.2.2. Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente.....	21
2.2.3. Hiperadrenocorticismo iatrogénico	22
2.3. Diagnóstico Clínico.....	23
2.3.1. Sinais clínicos	23
2.3.2. Exame físico	25
2.4. Complicações associadas ao HAC.....	26
2.5. Exames Complementares de Diagnóstico	27
2.5.1. Análises Laboratoriais.....	28
2.5.1.1 Hemograma.....	28
2.5.1.2. Análises bioquímicas.....	28
2.5.1.3. Urinálise	29
2.5.2. Imagiologia	29
2.5.2.1. Radiografia torácica e abdominal	29
2.5.2.2. Ecografia abdominal.....	30
2.5.2.3. Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética.....	32
2.5.3. Testes Endócrinos	32
2.5.3.1. Testes de confirmação	33
2.5.3.1.1. Teste de Supressão com Dexametasona em Baixa Dose.....	33
2.5.3.1.2. Teste de estimulação com ACTH.....	34

2.5.3.1.3. Rácio Cortisol/Creatinina na Urina	35
2.5.3.2. Testes de diferenciação	35
2.5.3.2.1. Teste de Supressão com Dexametasona em Alta Dose	35
2.5.3.2.2. Combinação do RCCU com o TSDAD	36
2.5.3.2.3. Medição da ACTH endógena	36
2.6. Tratamento.....	37
2.6.1. Tratamento médico	37
2.6.1.1. Trilostano	37
2.6.1.2. Mitotano	39
2.6.1.3. Cetoconazol e outros tratamentos médicos	40
2.6.2. Tratamento cirúrgico	41
2.6.2.1. Adrenalectomia	41
2.6.2.2. Hipofisectomia.....	42
2.6.3. Outros tratamentos	42
2.6.3.1. Radioterapia e Radiocirurgia estereotática	42
2.7. Prognóstico	43
3. Material e métodos	45
4. Casos Clínicos.....	46
Caso Clínico 1.....	46
Caso Clínico 2.....	52
Caso Clínico 3.....	59
5. Discussão	66
6. Conclusão.....	75
7. Referências Bibliográficas.....	76
Anexos	i
Anexo I – Introdução	ii
Anexo II – Caso Clínico 1	vi
Anexo III – Caso Clínico 2	viii
Anexo IV – Caso Clínico 3.....	xiii

Índice de Figuras

Figura 1 - Representação do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. Legenda: (+) Estimula; (-) Inibe. Adaptado de https://midia.atp.usp.br/impressos/redefor/EnsinoBiologia/Fisio_2011_2012/Fisiologia_v2_semana07.pdf	20
Figura 2 - Imagem ecográfica da GAD onde se observa o seu polo caudal com uma espessura de 7.9 mm, com parênquima homogêneo e de ecogenicidade mantida (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)	48
Figura 3 - Imagem ecográfica da GAE onde se observa o seu polo caudal com uma espessura de 7.3 mm, com parênquima homogêneo e de ecogenicidade mantida (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)	48
Figura 4 - Imagem ecográfica do fígado com parênquima homogêneo e hipoeecogénico (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)	48
Figura 5 - Apresentação da doente dois meses após o início do tratamento: abdómen menos pendular (a), pele manteve-se fina e com os vasos sanguíneos visíveis (b) e maior quantidade de pelo no dorso (c) (Imagens gentilmente cedidas pelo Hospital Alma Veterinária)	51
Figura 6 - Imagem ecográfica do rim direito (A) e do rim esquerdo (B) onde se observa focos hipereecogénicos que produzem sombra acústica, sendo compatível com nefrolitíase (Imagens gentilmente cedidas pelo Hospital Alma Veterinária)	54
Figura 7 - Imagem ecográfica da GAE com o seu polo caudal com uma espessura de 5.2 mm (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)	55
Figura 8 - Imagem ecográfica do fígado com parênquima hipoeecogénico (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)	55
Figura 9 - Imagem ecográfica da GAE onde se observa o seu polo caudal com uma largura de 18.2 mm, com parênquima homogêneo e hipoeecogénica, havendo reatividade mesentérica adjacente (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)	61
Figura 10 - Imagem ecográfica da GAD onde se observa o seu polo caudal com uma espessura de 6.9 mm, estando normodimensionada (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)	61
Figura 11 - Imagem ecográfica do fígado, onde é possível observar que o mesmo se estende para além do estômago indicando hepatomegalia, e do estômago com algum espessamento da camada muscular, mas mantendo a diferenciação entre camadas (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)	62
Figura 12 - Imagem ecográfica da GAE onde se observa o seu polo caudal com uma largura de 20.7 mm, com parênquima ligeiramente heterogêneo, hipoeecogénica com ecos hipereecogénicos e com mesentério hipereecogénico envolvente (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)	64

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição detalhada dos procedimentos cirúrgicos, divididos por especialidade, acompanhados ao longo do estágio	13
Tabela 2 - Resultados do TSDBD	49
Tabela 3 - Resultados do TeACTH sintética	49
Tabela 4 - Resultados das medições do cortisol antes da toma de trilostano ao longo dos controlos	51
Tabela 5 - Resultados do TSDBD	56
Tabela 6 - Resultados das medições do cortisol antes da toma de Trilostano ao longo dos controlos	58
Tabela 7 - Resultados do TSDBD	62
Tabela 8 - Resultados do Teste de Estimulação com ACTH sintética	63

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição das consultas, por especialidade, acompanhadas ao longo do estágio.....	12
Gráfico 2 - Distribuição dos casos, divididos por especialidade, acompanhados na rotação de internamento.....	14
Gráfico 3 - Procedimentos efetuados durante o período de estágio nas diversas rotações.	15
Gráfico 4 - Procedimentos observados durante o período de estágio	15
Gráfico 5 - Exames imagiológicos observados durante o período de estágio	16
Gráfico 6 - Procedimentos ecoguiados observados durante o período de estágio	16

1. Casuística do estágio

O estágio curricular, desenvolvido como parte da finalização do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária e que deu origem a este relatório de estágio, foi realizado no Hospital Alma Veterinária durante um período de 4 meses. Por cada mês, a autora realizou 3 rotações em que 2 semanas esteve no serviço de Medicina Geral/Urgências, 1 semana na Cirurgia e 1 semana no serviço de Internamento.

Durante a rotação do serviço de Medicina Geral, foi possível assistir a consultas de várias especialidades onde a autora pôde executar exames físicos, procedimentos profiláticos, discutir os casos clínicos seguidos e acompanhar procedimentos de eutanásia. No gráfico 1, encontram-se discriminadas as percentagens de consultas presenciadas por especialidade. As consultas de Medicina Interna englobam seguimentos de animais que estiveram internados e de animais que possuem diversas patologias.

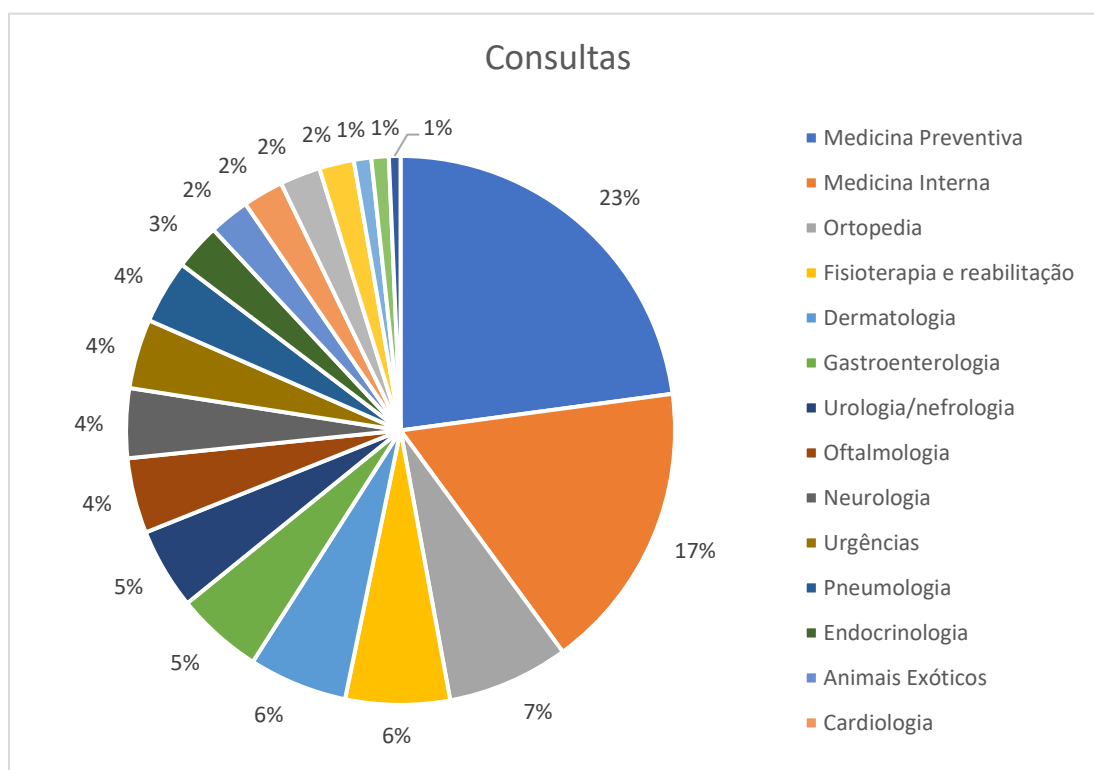


Gráfico 1 - Distribuição das consultas, por especialidade, acompanhadas ao longo do estágio

Na rotação de cirurgia, a autora assistiu e auxiliou o cirurgião em diversas cirurgias, as quais encontram-se descritas na Tabela 1. Foi possível também efetuar procedimentos de entubação, monitorização anestésica, monitorização pós-cirúrgica e preparação de amostras para histopatologia.

Tabela 1 - Distribuição detalhada dos procedimentos cirúrgicos, divididos por especialidade, acompanhados ao longo do estágio

Cirurgia de especialidade	Procedimento cirúrgico	Número de cirurgias
Biópsias	Cutânea	2
	Oro/nasofaringe	2
	Óssea	1
Endoscopia	Broncoscopia	1
	Rinoscopia	2
	Uretrocistoscopia	1
Estomatologia	HPCO	5
	Estudo intraoral + extração dentária + HPCO	11
	Extração dentária (exóticos)	1
Oftalmologia	Enucleação bilateral	1
	Laceração de pálpebra	1
	Tarsorrafia	1
Ortopedia	Caudectomia total	1
	Fratura de fémur	1
	Fratura de úmero bilateral	1
Tecidos moles	Cistorrafia	1
	Esplenectomia	1
	Gastropexia	1
	Gastrotomia	2
	Mastectomia	4
	Nodulectomia	3
	Orquiectomia	10
	Ovarioectomia laparoscópica	1
	Ovariohisterectomia	14
	Rinoplastia + Estafilectomia	1
	Pancreatectomia parcial	1

No serviço de Internamento foi possível acompanhar diversos casos clínicos (como os seus diagnósticos, tratamentos e evolução), participar no maneio e monitorização dos pacientes internados, preparar e administrar as respetivas medicações e ainda presenciar passagens de casos. No gráfico 2 encontra-se representada a percentagem de casos acompanhados nesta rotação, por especialidade.

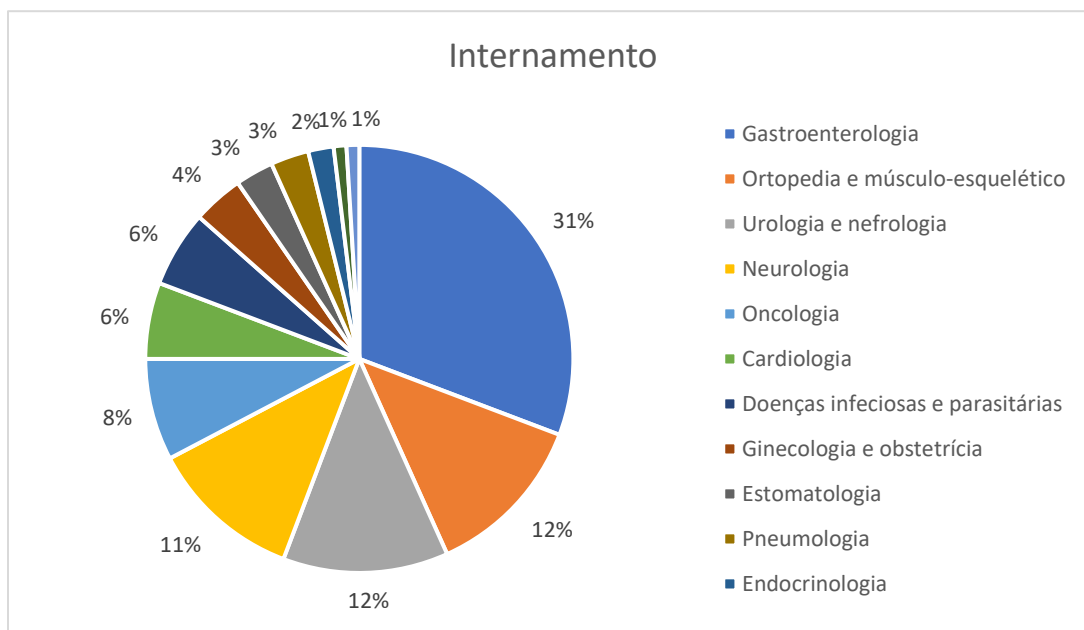


Gráfico 2 - Distribuição dos casos, divididos por especialidade, acompanhados na rotação de internamento

Em todas as rotações a autora efetuou colheitas de sangue para posterior análise (como hemogramas, análises bioquímicas, ionogramas e análises endócrinas), colocou cateteres intravenosos, procedeu à contenção dos doentes para diversos atos médicos (mudança de pensos, cistocentese, ecografias, radiografias) e efetuou o preenchimento de requisições para laboratórios externos. No gráfico 3 encontra-se discriminado os procedimentos efetuados e no gráfico 4 os procedimentos observados pela autora, durante o período de estágio.

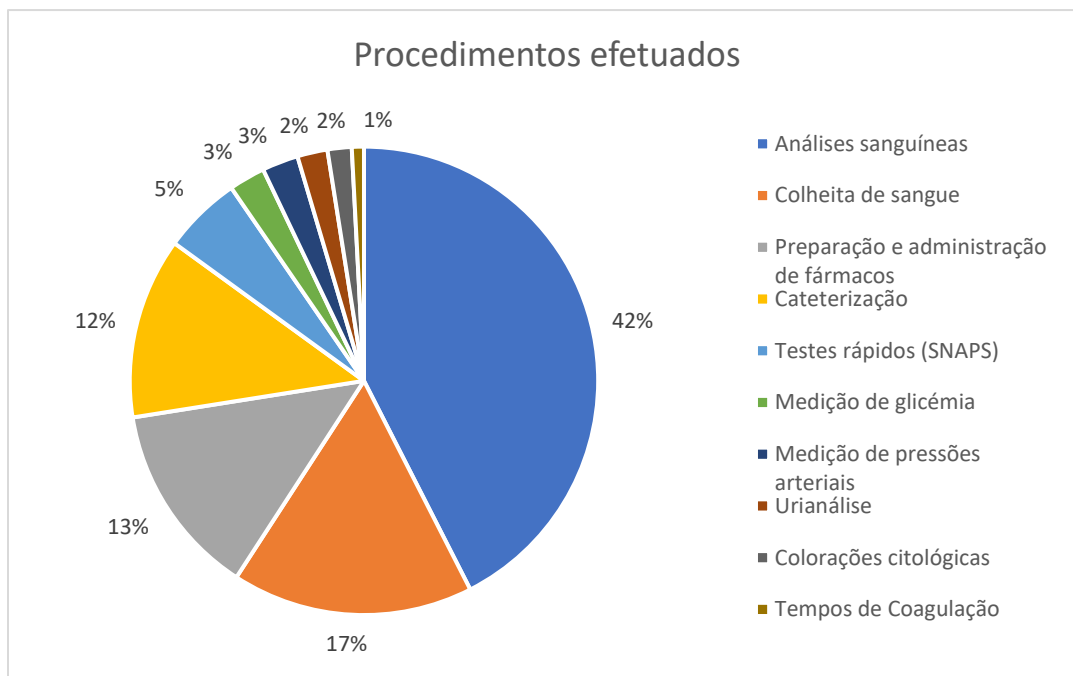


Gráfico 3 - Procedimentos efetuados durante o período de estágio nas diversas rotações

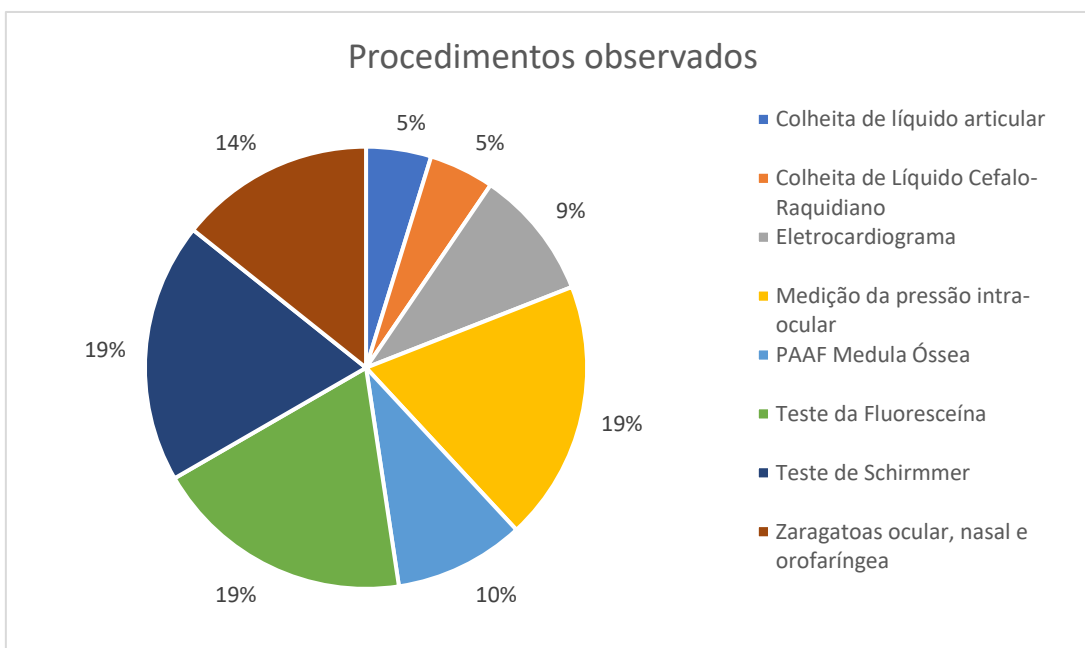


Gráfico 4 - Procedimentos observados durante o período de estágio

Durante as rotações nos serviços de Medicina Geral e de Internamento foi possível assistir a diversos exames imagiológicos, como ecografias e tomografias computadorizadas, e realizar radiografias. Na área da ecografia, a autora presenciou procedimentos ecoguiados como pericardiocentese, Punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF) e biópsias hepáticas. No gráfico 5 encontram-se discriminados os exames imagiológicos observados e no gráfico 6 os procedimentos ecoguiados.

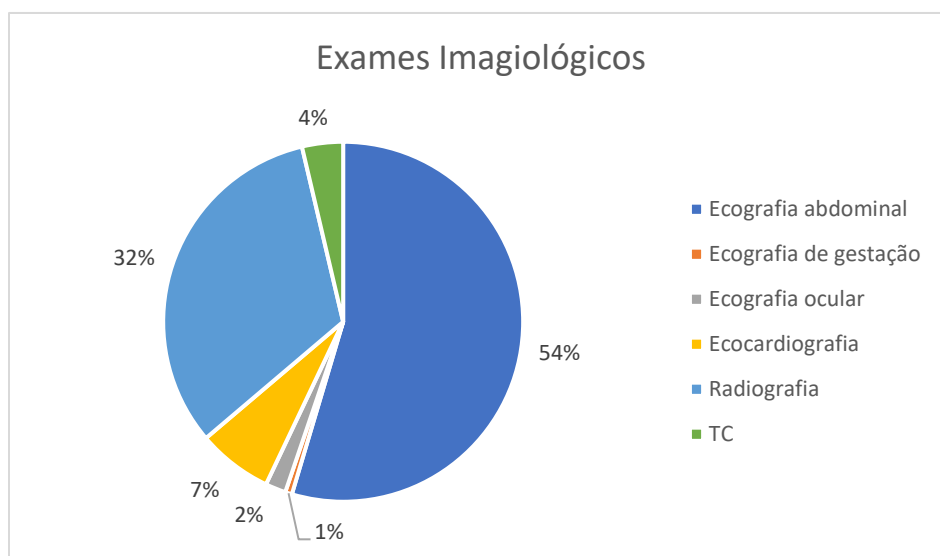


Gráfico 5 - Exames imagiológicos observados durante o período de estágio

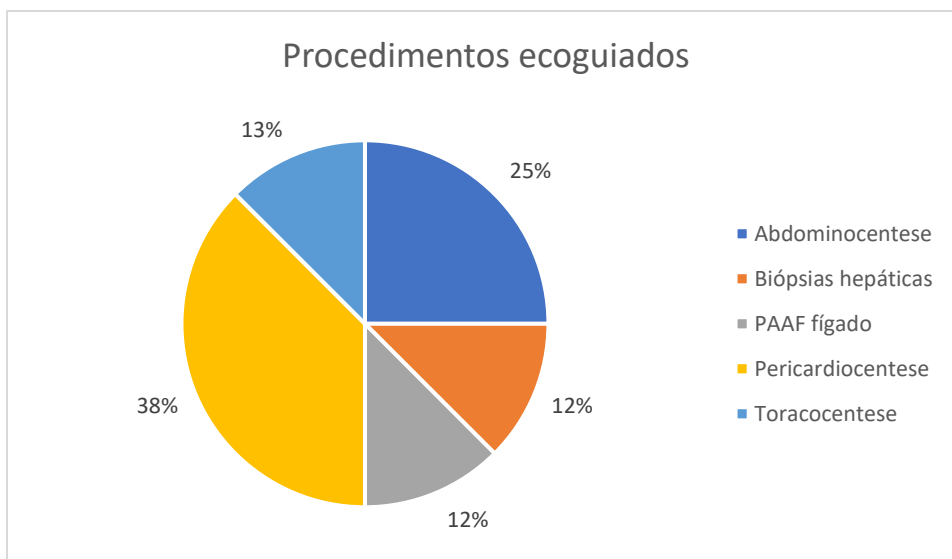


Gráfico 6 - Procedimentos ecoguiados observados durante o período de estágio

Para além da prática clínica, foi possível também assistir a diversas formações internas sobre Medicina Preventiva em Animais de Companhia, Emergências e Cuidados Intensivos, Maneio de Feridas e Urgências Oculares.

De um modo geral, o estágio realizado foi enriquecedor e permitiu a passagem pelas várias especialidades possibilitando a aplicação e a consolidação dos conceitos teóricos e práticos adquiridos ao longo do percurso académico.

2. Introdução

O Hiperadrenocorticismo (HAC) ou Síndrome de Cushing é uma das doenças endócrinas mais comuns em cães e é classificado em HAC espontâneo, que resulta na produção excessiva de cortisol pelo córtex adrenal, e em HAC iatrogénico, que resulta da excessiva administração exógena de glucocorticoides (GC) (Behrend, 2017). O HAC espontâneo é classificado como hipófise-dependente ou adrenal-dependente e ocorre principalmente como resultado de um tumor funcional da hipófise ou da glândula adrenal (GA) (Bennaim *et al.*, 2019a; Nelson & Maggiore, 2020a). Recentemente, outras causas de HAC como a secreção ectópica da hormona adrenocorticotrópica (ACTH) ou hipercortisolémia dependente do alimento foram descritas em cães, mas são condições raras (Carotenuto *et al.*, 2019).

O HAC está amplamente descrito, mas o seu diagnóstico continua a ser um desafio, uma vez que, como não há um teste específico, o diagnóstico é baseado numa combinação de várias informações como sinais clínicos (SC), história pregressa, achados clínicos e uma variedade de testes de diagnóstico (Bennaim *et al.*, 2019a).

2.1. Anatomia e fisiologia

2.1.1. Hipotálamo e hipófise

O hipotálamo é uma área do diencefalo que forma a porção inferior e lateral do terceiro ventrículo (König *et al.*, 2020). Embora não sejam classificados como parte do hipotálamo, o infundíbulo e a neurohipófise são duas estruturas que representam extensões do mesmo para a hipófise. O hipotálamo é responsável pela produção de péptidos e aminas que influenciam a hipófise a produzir hormonas trópicas (como a corticotropina), que por sua vez promovem a produção de hormonas (como o cortisol) pelos tecidos-alvo endócrinos periféricos ou hormonas que têm um efeito biológico diretamente nos tecidos, como é o caso da prolactina (Greco & Stabenfeldt, 2013).

A hipófise, também designada por glândula pituitária, encontra-se situada abaixo do hipotálamo, na base do cérebro, e é constituída pela adenohipófise, que compreende a *pars distalis* e a *pars intermedia*, e a neurohipófise ou *pars nervosa* (Greco & Stabenfeldt, 2013; Lottati, 2020). A adenohipófise produz inúmeras hormonas como a hormona estimuladora da tiroide, hormona folículo-estimulante, hormona luteinizante, hormona do crescimento, prolactina e hormona adrenocorticotrópica (Greco & Stabenfeldt, 2013; König

et al., 2020). A neurohipófise é responsável pela produção da hormona antidiurética, ou vasopressina, e oxitocina (Greco & Stabenfeldt, 2013). Devido à estreita relação anatômica e funcional entre o hipotálamo e a hipófise, estas estruturas são descritas como o eixo hipotálamo-hipófise (König *et al.*, 2020).

2.1.2. Glândulas adrenais

As GA são dois órgãos achatados e bilobados localizados craniomedialmente ao rim correspondente e são bilateralmente simétricos (Nyland *et al.*, 2015a; König & Liebich, 2020). Cada glândula está dividida em duas camadas, o córtex e a medula, cada uma das quais produz diferentes tipos de hormonas. O córtex adrenal está organizado em três zonas: *zona glomerulosa* ou zona externa, onde são produzidos os mineralocorticóides como a aldosterona, que são importantes no equilíbrio hidroeletrólítico e, portanto, são essenciais na regulação da pressão arterial; *zona fasciculata* ou zona média, onde são produzidos os GC e pequenas quantidades de andrógenos fracos; e *zona reticular* ou zona interna, onde são produzidos principalmente andrógenos mas também cortisol (Greco & Stabenfeldt, 2013; Mescher, 2016). A medula adrenal é responsável pela produção de neurotransmissores como a adrenalina e noradrenalina (König & Liebich, 2020). Os efeitos dos GC nos diferentes sistemas encontram-se listados no Anexo I, Tabela I.

Nos cães, a glândula adrenal esquerda (GAE) é geralmente maior do que a glândula adrenal direita (GAD). A nível ecográfico, a GAE tem a forma de um amendoim e a GAD tem a forma de vírgula, com uma angulação marcada no seu ponto médio. O tamanho e a forma destas glândulas podem variar com o peso corporal, idade ou raça (Kealy *et al.*, 2011; Nyland *et al.*, 2015).

2.1.3. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

A libertação de GC pelas GA é controlada quase inteiramente pela ACTH que, por sua vez, é regulada pela hormona libertadora de corticotropina (CRH). O cortisol tem um efeito de retrocontrolo negativo direto sobre o hipotálamo, para diminuir a produção de CRH, e sobre a glândula pituitária anterior, para diminuir a produção de ACTH, como representado na Figura 1. Estes mecanismos de retrocontrolo ajudam a regular a concentração plasmática de cortisol (Herrtage & Ramsey, 2012). A secreção destas duas hormonas é normalmente episódica e pulsátil, tanto em cães saudáveis como naqueles que têm Hiperadrenocorticismo Hipófise-Dependente (HAC-HD), o que resulta na oscilação das concentrações de cortisol ao longo do dia (Herrtage & Ramsey, 2012; Behrend, 2015).

Fatores que provocam 'stress' como dor, trauma, hipoxia, hipoglicemia aguda, exposição ao frio, cirurgia e mediadores inflamatórios também estimulam a secreção de ACTH (Behrend, 2015).

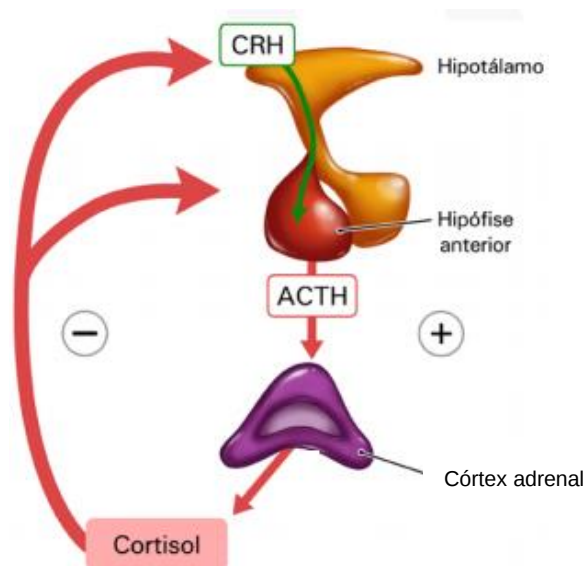


Figura 1 - Representação do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. Legenda: (+) Estimula; (-) Inibe. Adaptado de https://midia.atp.usp.br/impressos/redefor/EnsinoBiologia/Fisio_2011_2012/Fisiologia_v2_semana07.pdf

2.2. Etiologia

2.2.1. Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente

Os tumores hipofisários são a causa mais frequente de HAC espontâneo, afetando 80-85% dos cães e resulta na secreção autônoma da ACTH, na hiperplasia adrenocortical bilateral e na secreção crônica e excessiva de GC (Meij *et al.*, 1998. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017).

Cerca de 70% dos tumores hipofisários têm origem na *pars distalis* e cerca de 30% na *pars intermedia*. Estes tumores são geralmente classificados histologicamente como adenoma, sendo um tumor bem delineado do parênquima adjacente; adenoma invasivo, que exibe invasão local do parênquima cerebral ou de estruturas adjacentes; ou carcinoma, se houver metástases intra ou extracranianas distantes (Meij *et al.*, 1998; Pollard *et al.*, 2010. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). A grande maioria destes tumores são adenomas, enquanto os restantes são raros (Bennaim *et al.*, 2019a). Para além desta classificação, os tumores hipofisários têm sido classificados também de acordo com o seu tamanho, extrapolado da medicina humana, como microadenoma ou microtumor, se tiver

menos de 10 mm no maior diâmetro, e macroadenoma ou macrotumor, se tiver mais de 10 mm no maior diâmetro (Bennaim *et al.*, 2019a). Os macrotumores têm o potencial de comprimir ou invadir estruturas adjacentes e causar sinais neurológicos à medida que se expandem dorsalmente no hipotálamo e tálamo (Nelson & Maggiore, 2020a). Pensa-se que o tamanho do tumor hipofisário possa estar relacionado com o grau de insensibilidade do mesmo ao retrocontrolo dos GC, uma vez que tumores de grandes dimensões tendem a ser resistentes à dexametasona (Peterson *et al.*, 1986; Orth *et al.*, 1988; Rijnberk *et al.*, 1988. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017).

Existem duas teorias que tentam explicar a patogénese dos tumores hipofisários: uma teoria hipotalâmica e uma teoria hipofisária (Castillo & Gallelli, 2010. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). A teoria hipotalâmica afirma que a estimulação crónica das células corticotróficas, pelo aumento da secreção da CRH e vasopressina, juntamente com defeitos nos recetores dos GC resulta numa menor ação inibitória do cortisol sobre a CRH e a síntese de ACTH. Outra evidência que apoia esta teoria inclui a neurodegeneração dopaminérgica em animais idosos que contribui para a diminuição da ação de retrocontrolo do cortisol (Castillo & Gallelli, 2010. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017; Lottati & Bruyette, 2018). A teoria hipofisária segundo Reusch (2005), citado por Moura (2015), sugere que o aumento da secreção de ACTH se deve a um defeito da hipófise. Esta teoria é amplamente aceite e é apoiada, em parte, por baixas concentrações de CRH relatadas em cães com HAC-HD, juntamente com estudos que demonstraram que quase todos os adenomas corticotróficos apresentam carácter monoclonal (Peterson, 1987; Peterson *et al.*, 1989. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017).

Nos cães que apresentam este tipo de HAC, a frequência e a amplitude da secreção de ACTH estão aumentadas, ou seja, há um aumento da secreção desta hormona que causa uma hiperplasia das GA e excesso de produção de cortisol, o que leva ao aparecimento de SC de HAC (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a).

2.2.2. Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente

O Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente (HAC-AD) corresponde aos restantes 15-20% dos cães com HAC espontâneo e ocorre devido à presença de tumores nas GA como adenomas e carcinomas, ocorrendo ambos com frequência aproximadamente igual (Nelson & Maggiore, 2020a). Estes tumores desenvolvem-se de forma autónoma, são funcionais e secretam aleatoriamente quantidades excessivas de

cortisol, independentemente do controlo da hipófise (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a).

Nenhuma característica clínica ou bioquímica permite distinguir entre estes dois tumores, mas a presença de massas adrenocorticais com diâmetro superior a 2 cm é compatível com carcinoma (Labelle *et al.*, 2004; Bertazzolo *et al.*, 2014. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). Outras características dos carcinomas são a invasão de estruturas adjacentes, como a veia cava caudal e rim, e a metastização para o fígado e pulmão (Nelson & Maggiore, 2020a).

Os tumores nas GA geralmente são unilaterais, mas já foram descritos tumores bilaterais onde um deles é um feocromocitoma (Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a).

A hiperplasia macronodular das GA também foi identificada nestes animais onde as GA costumam estar bastante aumentadas, com diversos nódulos de variados tamanhos no córtex adrenal, sendo que a sua patogénese exata não é clara (Nelson & Maggiore, 2020a).

O cortisol produzido por estes tumores suprime as concentrações plasmáticas de ACTH circulantes devido ao retrocontrolo negativo no hipotálamo e hipófise, causando atrofia do córtex adrenal contralateral e de todas as células normais da glândula envolvida (Behrend, 2015; Bennaïm *et al.*, 2019a; Nelson & Maggiore, 2020a). Esta atrofia cria assimetria no tamanho das GA, que pode ser identificada na ecografia abdominal. A maioria destes tumores parece reter recetores de ACTH e responder à administração de ACTH exógena, mas geralmente não respondem à manipulação do eixo hipotálamo-hipófise com GC, como a dexametasona (Nelson & Maggiore, 2020a).

2.2.3. Hiperadrenocorticismo iatrogénico

Esta forma de HAC resulta da administração excessiva de GC para o controlo de processos alérgicos ou imunomediados. Também pode desenvolver-se como resultado da administração de medicamentos oculares, auriculares ou cutâneos contendo GC. Como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (EHHA) está normal, a administração excessiva e prolongada de GC suprime as concentrações plasmáticas de ACTH circulantes, causando atrofia adrenal bilateral. Nestes cães, o resultado do Teste de Estimulação com ACTH (TeACTH) é consistente com hipoadrenocorticismo espontâneo, apesar dos SC de HAC (Nelson & Maggiore, 2020a).

2.3. Diagnóstico Clínico

2.3.1. Sinais clínicos

Os cães com HAC geralmente desenvolvem uma combinação clássica de SC associados ao aumento da concentração de cortisol. Os cães de raça grande ou com início recente da doença, no entanto, podem apresentar apenas alguns sinais, em vez dos SC clássicos, que são observados em raças mais pequenas. Muitas vezes, os tutores consideram a alopecia ou letargia como parte do processo normal de envelhecimento dos seus cães ou interpretam erroneamente os sinais, por exemplo o aumento do apetite, como indicadores de boa saúde. Em alguns casos, os SC podem ser intermitentes, com períodos de remissão e recidiva; em outros, podem aparecer e progredir rapidamente (Herrtage & Ramsey, 2012).

Os SC resultam da combinação dos efeitos gluconeogénicos, lipolíticos, catabólicos, anti-inflamatórios e imunossupressores dos GC e, geralmente, progridem lentamente (Behrend *et al.*, 2013; Behrend, 2015). Os SC mais comuns são poliúria (PU), polidipsia (PD), polifagia, distensão abdominal, taquipneia, alopecia endócrina e fraqueza muscular. Outros SC como letargia, hiperpigmentação, comedões, pele fina, fraco crescimento do pelo, resistência à insulina, tromboembolismo, rutura de ligamentos, paralisia do nervo facial, pseudomiotonia, atrofia testicular e anestro persistente também podem ser observados (Behrend *et al.*, 2013; Nelson & Maggiore, 2020a). A maioria dos cães exibe vários, e não todos estes SC, contudo se apenas um SC estiver presente, geralmente é PU/PD ou alopecia e alterações cutâneas sugestivas de doença endócrina (Behrend *et al.*, 2013; Nelson & Maggiore, 2020a).

A etiologia do HAC não é possível ser determinada através dos SC uma vez que os mesmos são semelhantes, mas tumores hipofisários de grandes dimensões podem causar sinais neurológicos como movimentos em círculo, ataxia, desorientação, alterações comportamentais e convulsões assim como prostração, inapetência e anorexia (Behrend *et al.*, 2013; Pérez-Alenza & Melián, 2017; Bennaim *et al.*, 2019a).

Poliúria e Polidipsia

A PU/PD é observada em cerca de 90% dos cães com HAC, mas a sua causa não é bem conhecida (Feldman & Nelson, 2015. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017; Bennaim *et al.*, 2019a). A PU advém do efeito dos GC sobre os rins, onde causa um aumento da taxa de filtração glomerular e inibe a ação da hormona antidiurética a nível dos

túbulos renais, levando a uma diminuição na reabsorção de água (Feldman & Nelson, 2015. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017).

Polifagia

A polifagia é muito comum e, embora muitos tutores considerem isso como um sinal de boa saúde, um apetite voraz, o roubar ou o proteger agressivamente a comida pode ser motivo de preocupação, especialmente se o cão tem história de apetite caprichoso (Herrtage & Ramsey, 2012; Behrend, 2015). A obesidade que se observa deve-se à polifagia, mas também à distribuição de gordura que são efeitos diretos dos GC (Herrtage & Ramsey, 2012; Benaïm *et al.*, 2019a).

Abdómen pendular/Distensão abdominal

O abdómen pendular é um SC clássico presente na maioria dos cães com HAC e acredita-se que ocorra como resultado da combinação de hepatomegalia devido à deposição de glicogénio, acumulação de gordura no abdómen, bexiga distendida resultante da PU e diminuição do tônus dos músculos abdominais resultante do catabolismo proteico induzido pelo cortisol (Behrend, 2015; Benaïm *et al.*, 2019a). Devido à diminuição do tônus destes músculos, a hepatomegalia é facilmente detetada ao exame físico (Behrend, 2015).

Taquipneia

A taquipneia é comum e pode ocorrer por fraqueza dos músculos respiratórios, por aumento da pressão colocada no diafragma devido ao acúmulo de gordura abdominal e hepatomegalia e por diminuição da complacência pulmonar devido a mineralização pulmonar intersticial e brônquica (Berry *et al.*, 2000. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017; Behrend, 2015). Por outro lado, a dispneia não é comum, mas pode ocorrer em caso de tromboembolismo pulmonar (Behrend, 2015).

Fraqueza muscular e letargia

A fraqueza muscular é bastante comum e por vezes os tutores associam a relutância em subir escadas e a intolerância ao exercício como sinais de envelhecimento. Esta fraqueza é decorrente da perda muscular secundária aos efeitos catabólicos dos GC (Behrend, 2015). Esta perda muscular pode ser observada nos membros, na coluna ou na região temporal (Herrtage & Ramsey, 2012). A letargia é provavelmente uma expressão de fraqueza e desgaste muscular (Behrend, 2015).

2.3.2. Exame físico

Durante o exame físico é frequente observar distensão abdominal, taquipneia, obesidade, hepatomegalia e também alterações dermatológicas como alopecia bilateral simétrica, hiperpigmentação, infecções cutâneas, comedões e pele fina. Em alguns cães é possível observar com facilidade os vasos sanguíneos subcutâneos (Behrend, 2015).

Alopecia

A alopecia bilateral simétrica ocorre devido ao efeito inibitório do cortisol na fase de crescimento do pelo (Herrtage & Ramsey, 2012). Acredita-se que a alopecia resulte da atrofia folicular induzida pelo excesso crónico de GC, impedindo a fixação do pelo ao folículo e levando à sua queda (Behrend, 2015; *Bennaim et al.*, 2019a). Esta alopecia não é pruriginosa e afeta principalmente os flancos, abdómen, tórax ventral, períneo e pescoço. A cabeça, os membros e, em alguns casos, a cauda são geralmente as últimas áreas a serem afetadas (Herrtage & Ramsey, 2012).

Fragilidade dérmica

A pele fina e má cicatrização podem ser decorrentes dos efeitos anti proliferativos dos GC sobre os fibroblastos e da inibição da síntese de colagénio, resultando em atrofia epidérmica (*Bennaim et al.*, 2019a). A fragilidade observada na pele fina também está presente nos vasos sanguíneos onde hematomas excessivos podem ocorrer após punção venosa ou outro trauma menor (Behrend, 2015).

Infeções cutâneas

Acredita-se que o pioderma seja a consequência de uma combinação de múltiplas alterações cutâneas e efeitos imunossupressores dos GC (Behrend, 2015; *Bennaim et al.*, 2019a). Estas infeções ocorrem tipicamente nas áreas de pouco pelo ou alopécicas (Frank, 2013).

Calcinose cutânea

A calcinose cutânea é uma condição dermatológica incomum, mas característica em cães com HAC (Doerr *et al.*, 2013. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). É caracterizada como sendo uma placa firme, ligeiramente elevada, de cor branca ou creme e em seu redor observa-se eritema (Herrtage & Ramsey, 2012). Pode localizar-se na zona temporal da cabeça, linha média dorsal, pescoço, abdómen ventral ou áreas inguinais. As

atividades gluconeogénica e catabólica do cortisol estão envolvidas na patogénese da calcinose cutânea, na qual o rearranjo das estruturas proteicas moleculares leva à formação de uma matriz orgânica que atrai e liga o cálcio (Doerr *et al.*, 2013. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017).

2.4. Complicações associadas ao HAC

Hipertensão sistémica

A hipertensão sistémica está presente em 38-86% dos cães com HAC não tratado (Goy-Thollot *et al.*, 2002; Smets *et al.*, 2012. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). A sua etiologia é desconhecida, mas parece ser devida à secreção excessiva de renina, ativação do sistema renina-angiotensina, aumento da sensibilidade vascular às catecolaminas e redução das prostaglandinas vasodilatadoras (Herrtage & Ramsey, 2012; Behrend, 2015). A hipertensão pode levar à proteinúria, também frequentemente observada em cães com HAC (Smets *et al.*, 2012. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017).

Hipotiroidismo

No HAC, as secreções da Hormona Libertadora da Tirotropina (TRH) e da Hormona Estimuladora da Tireoide (TSH) estão comprometidas pelo efeito de retrocontrolo negativo do cortisol (Ferguson & Peterson, 1992. Citado por Leitão, 2011, p.54). Para além da inibição da secreção da TSH, a hipercortisolémia interfere com a ligação da hormona tiroxina (T4) às proteínas transportadoras e inibe a desiodação da T4 a Triiodotironina (T3) a nível periférico (Ferguson & Peterson, 1992. Citado por Behrend, 2015). A presença simultânea de Hipotiroidismo e HAC é raro e, por isso, é considerado uma complicação de HAC (Behrend, 2015).

Diabetes Mellitus

O HAC e a *Diabetes Mellitus* (DM) são duas doenças que podem ocorrer concomitantemente em cães (Miceli *et al.*, 2017). A hipercortisolémia induz um estado de resistência à insulina favorecendo a gluconeogénese hepática e resultando assim em hiperglicemia (Miceli *et al.*, 2014. Citado Bennaïm *et al.*, 2019a). O diagnóstico de HAC num cão com DM não controlado pode ser desafiador devido à sobreposição de características clínicas e clínico-patológicas. Outra razão é o facto de a DM não controlada originar resultados falso-positivos nos testes de função adrenal (Behrend, 2015).

Tromboembolismo

A hipercoagulabilidade induzida pelo HAC pode resultar na formação de trombos, geralmente envolvendo os vasos pulmonares e pode resultar em taquipneia de início agudo e dispneia (Behrend, 2015; Bennaïm *et al.*, 2019a; Nelson & Maggiore, 2020a).

Mucocelo biliar

Uma associação entre HAC e mucocelo da vesícula biliar foi postulada, mas ainda não foi provada (Behrend, 2015). Como a hiperlipidemia é um fator de risco para a formação de mucocelos e a maioria destes cães são hiperlipidêmicos, existe a possibilidade de que a hipercortisolémia não contribua diretamente para a formação de mucocelo (Kutsunai *et al.*, 2014; Behrend, 2015).

Urolítiase

Vários estudos sugeriram que o HAC está associado também a uma maior predisposição para urolítiase (Hoffman *et al.*, 2018). Num estudo realizado, cães com HAC foram dez vezes mais propensos a ter urólitos contendo cálcio em comparação com cães sem HAC (Hess *et al.*, 1998. Citado por Bennaïm *et al.*, 2019a). Embora o mecanismo de formação dos urólitos de cálcio em cães com HAC não seja totalmente compreendido, a explicação mais provável será devido a uma diminuição na reabsorção tubular renal de cálcio (Bennaïm *et al.*, 2019a).

2.5. Exames Complementares de Diagnóstico

Quando há suspeita de HAC, o animal deve ser cuidadosamente avaliado antes da realização dos testes endócrinos através de um hemograma, análises bioquímicas, urianálise com cultura, medição da pressão arterial e ecografia abdominal. Estes exames permitem não só direcionar o diagnóstico como podem identificar doenças concomitantes como infecções do trato urinário (ITU) e hipertensão (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a). Diversas alterações clínico-patológicas são consistentes com o diagnóstico de HAC, mas nenhuma é patognomônica e, por isso, os resultados dos exames laboratoriais devem ser interpretados dentro do contexto da história e dos achados do exame físico (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a). A ausência de alterações não exclui HAC (Pérez-Alenza & Melián, 2017).

2.5.1. Análises Laboratoriais

2.5.1.1 Hemograma

As alterações mais comuns observadas no hemograma são neutrofilia, monocitose, linfopenia, eosinopenia, trombocitose e eritrocitose ligeira (Nelson & Maggiore, 2020a). A neutrofilia e a monocitose ocorrem devido à diminuição da marginação destas células na parede dos capilares sanguíneos, associada ao excesso de GC (Herrtage & Ramsey, 2012). A linfopenia ocorre provavelmente devido à linfocitólise induzida pelos esteróides e a eosinopenia por sequestro de eosinófilos na medula óssea. A combinação destas alterações dos leucócitos é designada por “leucograma de stress” e é comum em animais com HAC (Behrend, 2015). A trombocitose e a eritrocitose ligeira ocorrem devido à estimulação direta dos GC na medula óssea (Pérez-Alenza & Melián, 2017).

2.5.1.2. Análises bioquímicas

As alterações observadas nas análises bioquímicas são o aumento das enzimas hepáticas como a fosfatase alcalina (ALP) e a alanina aminotransferase (ALT), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia (Nelson & Maggiore, 2020a).

O aumento da ALP é a alteração mais comum e é observada em 85-95% dos cães com HAC (Fracassi *et al.*, 2015. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). Este aumento pode exceder as 1000 UI/L e ocorre porque os GC, endógenos ou exógenos, induzem uma isoenzima hepática específica de ALP, derivada da membrana dos canalículos biliares dos hepatócitos (Herrtage & Ramsey, 2012; Nelson & Maggiore, 2020a). Também é frequente o aumento da ALT, mas de uma forma mais leve, comparativamente à ALP, sendo que a sua concentração não costuma exceder as 400 UI/L. Este aumento ocorre devido a danos causados por hepatócitos tumefactos, acúmulo de glicogénio, interferência com o fluxo sanguíneo hepático ou necrose hepatocelular (Behrend, 2015; Pérez-Alenza & Melián, 2017).

O aumento do colesterol e dos triglicéridos ocorre devido à estimulação da lipólise pelos GC (Herrtage & Ramsey, 2012). Noventa por cento dos cães com HAC têm hipercolesterolemia, mas este parâmetro não é específico de HAC uma vez que pode estar aumentado em hipotireoidismo, DM, doença hepática colestática e nefropatia com perda de proteína (Herrtage & Ramsey, 2012; Behrend, 2015).

A hiperglicemia ocorre devido aos efeitos dos GC no fígado onde vão estimular a gluconeogénese e interferir na ação da insulina a nível celular, diminuindo a utilização

periférica da glicose. Deste modo, é comum em cães com HAC haver uma ligeira hiperglicemia em jejum (Nozawa *et al.*, 2014. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017).

As concentrações dos ácidos biliares pré e pós-prandiais podem também estar ligeiramente aumentadas em cães com HAC, mas a sua causa não é clara (Behrend, 2015; Bennaim *et al.*, 2019a).

Pode ser também observada uma diminuição da Ureia (BUN) devido a PU associada à diurese induzida pelos GC (Herrtage & Ramsey, 2012).

2.5.1.3. Urianálise

A alteração mais frequente na urianálise nestes cães é uma densidade urinária (DU) inferior a 1.020 (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a).

A presença de proteinúria é comum em cães com HAC não tratado. A proteinúria pode ser causada por hipertensão glomerular e sistêmica induzida por GC, mas também por glomerulonefrite (Nelson & Maggiore, 2020a). A proteinúria geralmente melhora com o tratamento de HAC, mas persiste em cerca de 20-40% dos casos (Behrend, 2015).

Outro achado comum é a presença de ITU estando esta presente em aproximadamente 40-50% dos cães com HAC, no momento do exame inicial, podendo estas serem persistentes ou ocorrer reinfeção (Forrester *et al.*, 1990. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017; Behrend, 2015). A alta incidência de ITU pode ser devida à imunossupressão causada pelo excesso de GC e pela presença de uma urina diluída que aumenta a suscetibilidade a ITU (Behrend, 2015). Devido aos efeitos anti-inflamatórios do hipercortisolismo crônico, muitos destes cães não apresentam SC nem alterações na urianálise sugestivos de ITU e, portanto, é recomendado a urocultura através de urina obtida por cistocentese (Pérez-Alenza & Melián, 2017). Estas infeções podem ascender aos rins e causar pielonefrite (Herrtage & Ramsey, 2012).

Por outro lado, a glicosúria não é comum em HAC sendo que a sua presença indica outra doença concomitante, como DM (Behrend, 2015).

2.5.2. Imagiologia

2.5.2.1. Radiografia torácica e abdominal

O achado mais comum a nível torácico é a calcificação da traqueia e brônquios, mas outros como metástases pulmonares e sinais de tromboembolismo pulmonar podem ser observados ocasionalmente. A nível abdominal, as alterações radiográficas consistentes com HAC observadas com maior frequência são distensão abdominal,

aumento do contraste radiográfico devido à deposição de gordura abdominal, hepatomegalia e distensão da bexiga (Nelson & Maggiore, 2020a). A calcificação distrófica da pele, pélvis renal, fígado, mucosa gástrica ou ramos da aorta abdominal podem ser também observados com alguma frequência (Schwarz *et al.*, 2000. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). Um achado não muito comum, mas igualmente importante, é a presença de uma massa com radiopacidade de tecido mole ou calcificação unilateral na região de uma GA que sugere a possibilidade de um tumor adrenal (Herrtage & Ramsey, 2012; Nelson & Maggiore, 2020a).

Todos estes achados radiográficos não são específicos de HAC, mas os mesmos podem aumentar a sua suspeita, contudo não ajudam na confirmação ou diferenciação (Behrend, 2015).

2.5.2.2. Ecografia abdominal

Para além de ser útil na diferenciação entre HAC-HD e HAC-AD, a ecografia abdominal permite também avaliar as complicações associadas a esta doença como cálculos urinários, mucocelo biliar, invasão vascular e tromboembolismos (Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a).

A GAD é mais difícil de identificar, especialmente em cães grandes ou obesos, uma vez que se localiza mais cranialmente e é de menor tamanho em comparação com a GAE (Bennaim *et al.*, 2019b).

As medições das GA são realizadas através da largura (dimensão médio-lateral), comprimento (distância da extremidade cranial à caudal) e espessura (dimensão dorso-ventral), contudo na prática, a mais utilizada é a espessura visto que é uma representação mais precisa e a sua medição mostrou ter menor variabilidade intra e inter-observador em relação ao comprimento ou à largura (Bennaim *et al.*, 2019b). Um valor de 7.4 mm de largura ou espessura foi aceite como limite máximo normal em cães saudáveis, independentemente do tamanho ou raça (Nyland *et al.*, 2015a), contudo, vários estudos demonstram que o tamanho normal destas glândulas varia com a raça, peso e idade (Bennaim *et al.*, 2019b). Um estudo de Chalus *et al.* (2012), que incluiu 17 cães da raça Labrador Retriever e 24 da raça Yorkshire Terrier considerados saudáveis, estabeleceu que a espessura máxima do polo caudal da GAE e GAD é 7.9 mm e 9.5 mm, respetivamente, em Labradores e 5.4 e 6.7 mm, respetivamente, em Yorkshire Terriers. Um estudo mais recente de Bento *et al.* (2016), concluiu que em cães com menos de 12 Kg a espessura

máxima para considerar uma GA normodimensionada é de 6.2 mm e em cães com mais de 12 Kg é de 7.2 mm, sendo este o critério que prevalece atualmente.

Em cães com HAC-HD é comum observar um aumento bilateral simétrico das GA, mas um aumento uni ou bilateral assimétrico também pode ocorrer (Nyland *et al.*, 2015a). Estas são frequentemente homogêneas e hipoecóicas em comparação com o córtex renal dos seus respectivos rins (Behrend, 2015). Neste tipo de HAC, as GA possuem os bordos lisos e sem irregularidades, podem ter o polo cranial ou caudal mais arredondado, podendo exceder 2 cm de largura máxima, e não ocorre invasão dos vasos sanguíneos ou órgãos circundantes (Nelson & Maggiore, 2020a). Também se provou, através de investigações e da experiência clínica, que as GA podem estar normodimensionadas em cães com HAC-HD (Nyland *et al.*, 2015a). O mesmo foi demonstrado num estudo de Choi *et al.* (2011) que verificou que 5 dos seus 22 cães com HAC-HD em estudo possuíam esta característica.

Suspeita-se de um tumor adrenal (TA) se a glândula estiver aumentada, irregular e com perda da sua forma normal de amendoim ou se invade ou comprime estruturas adjacentes (Pérez-Alenza & Melián, 2017). Os TA mais comuns são os adenomas adrenocorticais e carcinomas, feocromocitomas e tumores que metastizam para a GA (Nyland *et al.*, 2015a). A aparência ecográfica de um TA varia consoante o tipo de tumor sendo que a presença de assimetria moderada, atrofia adrenocortical contralateral e destruição da arquitetura do tecido normal, ou alguma combinação destes, é consistente com um TA secretor de cortisol. Os TA podem ser hipo, iso ou hiperecóticos em comparação com o córtex renal ou ter ecogenicidade mista e caso haja mineralização, esta pode ser visualizada como uma área hiperecótica com sombra acústica (Behrend, 2015). As massas adrenais de pequena dimensão com uma largura máxima inferior a 2 cm mantêm frequentemente os seus bordos regulares, mas podem distorcer apenas uma parte da GA, sendo que um ou ambos os polos da mesma podem parecer normais (Nelson & Maggiore, 2020a). As massas de maior dimensão, com uma largura máxima superior a 4 cm, apresentam os seus bordos irregulares e a glândula geralmente fica distorcida e irreconhecível, causando compressão e/ou invasão de vasos sanguíneos e órgãos adjacentes. Estas alterações são sugestivas de carcinoma adrenocortical (Nelson & Maggiore, 2020a).

Segundo a experiência clínica e estudos efetuados por vários autores, é mais provável um TA do que um tumor hipofisário (TH) se o diâmetro da glândula exceder 2 cm. No entanto, ocorrem exceções, conforme relatado em vários casos de TH em que a GA

pode medir 2 cm ou mais de diâmetro. Caso haja um aumento unilateral da glândula com um diâmetro de 1 a 2 cm, podemos estar perante um TH ou TA (Nyland *et al.*, 2015a).

Quando se identifica uma massa adrenal e uma GA contralateral normal ou aumentada de tamanho num cão com SC que suportem HAC, existe a possibilidade de HAC-HD com uma massa adrenal concomitante que pode ser um feocromocitoma, um tumor adrenocortical funcional ou um tumor adrenal não funcional (Nelson & Maggiore, 2020a).

2.5.2.3. Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são usadas para confirmar a presença de TH, para avaliar o tamanho e a simetria das GA e para detetar trombos na vasculatura adjacente. Estas técnicas imagiológicas são essenciais quando se considera a realização de radioterapia ou hipofisectomia como tratamento em HAC-HD, assim como na avaliação da extensão da infiltração de TA nos vasos sanguíneos circundantes, órgãos e parede abdominal antes da adrenalectomia. A RM é mais sensível que a TC para detetar pequenos tumores hipofisários e características tumorais associadas, como edema, quistos, hemorragia e necrose e também para obter imagens das GA (Nelson & Maggiore, 2020a).

Tanto a TC como a RM são úteis para identificar a origem do HAC, mas ambas são dispendiosas (Herrtage & Ramsey, 2012).

2.5.3. Testes Endócrinos

Após a realização dos exames complementares de diagnóstico como hemograma, análises bioquímicas, urianálise, radiografias e/ou ecografia, os testes endócrinos são essenciais para a confirmação do diagnóstico de HAC assim como para a sua diferenciação. O primeiro passo é a realização de testes de confirmação como o Teste de Supressão com Dexametasona em Baixa Dose (TSDBD), o TeACTH e medição do Rácio Cortisol/Creatinina na Urina (RCCU). Estes testes permitem confirmar ou descartar a existência de HAC. Se o diagnóstico for confirmado, o segundo passo é a realização de testes de diferenciação de modo a conhecer a sua origem. Estes testes incluem o TSDBD, Teste de Supressão com Dexametasona em Alta Dose (TSDAD), doseamento da ACTH endógena (ACTHe) e também a realização de ecografia, TC e/ou RM (Behrend, 2015; Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a). É importante diferenciar HAC-HD de HAC-AD porque o tratamento e o prognóstico diferem (Behrend *et al.*, 2013).

2.5.3.1. Testes de confirmação

2.5.3.1.1. Teste de Supressão com Dexametasona em Baixa Dose

O TSDBD é considerado o teste de eleição para diagnosticar HAC, a menos que haja suspeita de HAC iatrogénico. Este teste demonstra uma resposta alterada do EHHA ao retrocontrolo negativo dos GC (Behrend *et al.*, 2013).

Os cães com HAC são anormalmente resistentes à supressão com dexametasona (Pérez-Alenza & Melián, 2017). Uma resistência leve à supressão pode estar presente em casos iniciais e uma resistência mais grave pode estar presente em casos avançados (Behrend *et al.*, 2013).

As duas grandes vantagens do TSDBD são que a sua sensibilidade para o diagnóstico de HAC é alta e o mesmo diferencia entre HAC-HD e HAC-AD em aproximadamente 40% dos cães, sendo por isso tanto um teste de confirmação como de diferenciação. Outra vantagem é ser menos dispendioso. Como desvantagens, este teste tem uma menor especificidade e tem uma duração de 8 horas (Behrend, 2015).

Para a realização deste teste administra-se dexametasona na dose de 0.01 a 0.015 mg/Kg, por via intravenosa (IV), e colhe-se sangue antes da administração da mesma (t0) e 4 (t4) e 8 (t8) horas após a administração. O diagnóstico de HAC é determinado pela concentração de cortisol 8 horas após a administração de dexametasona (Behrend *et al.*, 2013). Os cães saudáveis geralmente apresentam valores de cortisol sérico inferiores a 1 µg/dL e os cães com HAC tipicamente têm concentrações de cortisol sérico superiores a 1.4 µg/dL, 8 horas após a administração de dexametasona. Se a concentração de cortisol sérico em t8 suportar um diagnóstico de HAC, a concentração do mesmo em t4 pode ser útil na identificação de HAC-HD. Caso tenha ocorrido supressão em t4, ou seja, se a concentração de cortisol for inferior a 1.4 µg/dL ou inferior a 50% do valor em t0 é consistente com origem hipofisária (Nelson & Maggiore, 2020a). Se não ocorrer supressão, a causa do HAC não pode ser determinada (Herrtage & Ramsey, 2012). Deste modo, a diferenciação entre HAC-HD e HAC-AD deve ser baseada nos resultados da ecografia abdominal e de outros testes endócrinos (Nelson & Maggiore, 2020a).

A interpretação dos resultados obtidos neste teste encontra-se descrita no Anexo I, Tabela II.

2.5.3.1.2. Teste de estimulação com ACTH

O TeACTH é um teste de reserva da GA e permite avaliar a resposta adrenocortical à estimulação máxima da ACTH (Peterson, 2007. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). É considerado o 'gold standard' para o diagnóstico de Hipoadrenocorticismo (HipoA), para identificação de HAC iatrogénico e para a monitorização do tratamento com trilostano e mitotano (Nelson & Maggiore, 2020a). Este teste tem como vantagens ser seguro, simples e pouco moroso (Behrend, 2015). Devido a problemas de sensibilidade (HD: 80%-83%; AD: 57%-63%) e especificidade (59%-93%) e ao custo da ACTH sintética, a sua utilidade diagnóstica como teste de confirmação em HAC espontâneo é inferior à do TSDBD (Behrend *et al.*, 2013; Nelson & Maggiore, 2020a). Outra desvantagem deste teste é o facto de não diferenciar entre HAC-HD e HAC-AD (Pérez-Alenza & Melián, 2017).

Os protocolos descritos para a realização deste teste utilizam um péptido sintético contendo os primeiros 24 aminoácidos da ACTH, geralmente conhecido como cosintropina ou tetracosactrina (Behrend, 2015). A concentração de cortisol deve ser determinada imediatamente antes e uma hora após a administração de 5 µg/Kg de cosintropina IV (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a). Caso seja administrada tetracosactrina 'depot', a dose também é de 5 µg/Kg, mas somente por via intramuscular, e a concentração de cortisol deve ser determinada imediatamente antes e três horas após a sua administração uma vez que esta formulação é de libertação prolongada, sendo o pico de cortisol atingido 120 a 180 minutos após a sua administração (Behrend, 2015; Ruckstuhl *et al.*, 2015).

Um valor elevado de cortisol sérico pós-ACTH, por si só, não confirma o diagnóstico de HAC, especialmente se os SC e os dados clínico-patológicos não forem consistentes com o diagnóstico. Quando a concentração de cortisol sérico pós-ACTH não aumenta acima do valor de cortisol obtido antes da administração de ACTH é sugestivo de HAC iatrogénico ou HipoA espontâneo, especialmente se os valores de cortisol estiverem abaixo do intervalo de referência (IR) (Nelson & Maggiore, 2020a). Ocasionalmente, um animal sob 'stress' crónico pode desenvolver algum grau de hiperplasia adrenal, que irá produzir uma resposta anormal à ACTH. Isto pode ser observado, por exemplo, em animais com DM ou piómetra e, nesses casos, uma resposta normal do cortisol à estimulação com ACTH será obtida após o tratamento da doença subjacente (Herrtage & Ramsey, 2012).

A interpretação dos resultados obtidos neste teste encontra-se descrita no Anexo I, Tabela III.

2.5.3.1.3. Rácio Cortisol/Creatinina na Urina

Este teste tem como vantagens ser seguro, fácil de executar, tem elevada sensibilidade e é pouco dispendioso (Behrend, 2015).

Como a excreção de creatinina é relativamente constante quando a função renal é estável, ao dividir a concentração de cortisol excretado pela concentração de creatinina excretada, obtém-se a concentração de cortisol na urina independentemente do volume de urina produzida. Com isto, o aumento da concentração de cortisol na urina reflete o aumento da produção do mesmo pelas GA (Behrend, 2015). Vários estudos têm demonstrado que este teste tem uma sensibilidade superior a 75%, mas baixa especificidade (20-77%). Devido à sua sensibilidade, o RCCU é um bom teste para excluir HAC, uma vez que um resultado normal torna o diagnóstico improvável (van Vonderen, 1998. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). Contudo, devido à baixa especificidade, um rácio elevado não é diagnóstico de HAC e, deste modo, este deve ser sempre confirmado com um TSDBD ou com o TeACTH (Behrend, 2015).

Para evitar a influência do 'stress', a urina deve ser colhida pelo tutor em casa pelo menos 2 dias após a consulta inicial. Embora as amostras possam ser colhidas a qualquer hora do dia, a urina da manhã é preferível porque representa várias horas de produção urinária (Behrend *et al.*, 2013).

Os cães com HAC-HD tendem a ter rácios mais elevados do que aqueles com HAC-AD e se o rácio for superior a 100, a probabilidade de ser HAC-HD é de 90% (Galac, 1997. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017).

Para além do HAC, o RCCU encontra-se frequentemente aumentado em cães com doença não adrenal (como em Doença Renal Crónica) e em cães com SC consistentes com HAC, mas com o EHHA normal (Nelson & Maggiore, 2020a).

2.5.3.2. Testes de diferenciação

2.5.3.2.1. Teste de Supressão com Dexametasona em Alta Dose

A maioria dos cães com HAC-HD exibe alguma resistência à supressão durante o TSDBD, mas a administração de uma dose mais elevada de dexametasona pode eventualmente suprimir a secreção hipofisária de ACTH na maioria destes cães (Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a). O protocolo para o teste de TSDAD é semelhante ao do TSDBD no que diz respeito ao momento da colheita das amostras de sangue, mas a dexametasona é administrada na dose de 0.1 mg/Kg (Behrend, 2015;

Nelson & Maggiore, 2020a). Caso a concentração de cortisol em t4 ou t8 for inferior a 1.4 µg/dL, considera-se HAC-HD como diagnóstico e exclui-se HAC-AD, uma vez que em cães com TA, tanto uma dose alta como baixa de dexametasona tem pouco ou nenhum efeito na secreção de cortisol (Behrend, 2015; Pérez-Alenza & Melián, 2017). Os resultados obtidos neste teste fornecem informações adicionais em apenas 10% dos casos em que não houve supressão no TSDBD (Nelson & Maggiore, 2020a).

2.5.3.2.2. Combinação do RCCU com o TSDAD

A diminuição da concentração de cortisol no sangue, após a administração de dexametasona, reflete-se também na diminuição do RCCU. A vantagem de combinar estes dois testes é que permite tanto confirmar como diferenciar o HAC através de um único teste, de forma segura e de fácil execução (Behrend, 2015). Para a realização do teste, é necessária a colheita de urina de duas manhãs consecutivas, em casa (Nelson & Maggiore, 2020a). Após a segunda colheita, o tutor deverá administrar ao animal 0.1 mg/Kg de dexametasona, por via oral, 3 vezes em intervalos de 8 horas (Galac, 1997. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). A última urina é colhida na manhã do terceiro dia e todas as amostras são sujeitas à medição do RCCU (Nelson & Maggiore, 2020a). A média do RCCU basal é calculada a partir dos resultados obtidos nas duas primeiras urinas (Galac, 1997. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). Se o resultado do RCCU da terceira amostra de urina for inferior a 50% do valor basal significa que houve supressão. Os cães que atendem a este critério apresentam resultados consistentes com HAC-HD, enquanto aqueles que não demonstram supressão podem ter HAC-AD ou HAC-HD (Nelson & Maggiore, 2020a).

2.5.3.2.3. Medição da ACTH endógena

A medição da concentração basal da ACTHe não é realizada para diagnosticar HAC porque muitas vezes a sua concentração nestes cães está dentro do IR, mas pode ajudar a diferenciar o HAC após a confirmação da doença (Gould *et al.*, 2001. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a). Os cães com HAC-AD têm concentrações plasmáticas de ACTHe abaixo do IR ou mesmo indetetáveis, enquanto os cães com HAC-HD têm as concentrações na metade superior do IR ou acima do limite superior do mesmo. As concentrações plasmáticas de ACTHe próximas ao limite inferior do IR podem ser identificadas em cães com HAC-HD e HAC-AD, não sendo assim diagnósticas (Nelson & Maggiore, 2020a). Segundo Nelson & Maggiore (2020a), estes só realizam este teste para clarificar casos mais complexos nos quais os resultados dos testes

para confirmação de HAC e achados da ecografia abdominal não sejam compatíveis, uma vez que o TSDBD e a ecografia abdominal são muito eficazes na diferenciação do HAC. Este teste tem como desvantagem o facto de a ACTHe ser lábil e por isso ser necessário seguir diretrizes específicas e rígidas para o manuseio das amostras, a fim de se obter resultados precisos e interpretáveis (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a).

2.6. Tratamento

O tratamento está indicado quando os SC, os achados no exame físico e os resultados das análises sanguíneas, de urina e dos testes endócrinos dão suporte ao diagnóstico de HAC (Nelson & Maggiore, 2020a). A escolha do tratamento depende de vários fatores como o tipo de HAC, a gravidade da doença, a presença de complicações associadas ou doenças concomitantes, os tratamentos disponíveis, a eficácia do tratamento, os efeitos secundários e as preferências do clínico e do tutor. O custo e a necessidade de avaliações de acompanhamento frequentes podem ser considerações essenciais (Pérez-Alenza & Melián, 2017). Em Medicina Veterinária, o tratamento médico é muito mais comum do que a abordagem cirúrgica e geralmente envolve o uso de medicamentos direcionados à diminuição da produção de GC pelas GA (Bruyette, 2020). Ambas as opções devem ser discutidas em detalhe com os tutores. Os mesmos devem compreender as vantagens e desvantagens de todas as terapias, incluindo o facto de que a terapia médica não irá curar a doença e que será realizada durante toda a vida do animal, promovendo a melhoria da qualidade de vida do mesmo (Behrend, 2015).

2.6.1. Tratamento médico

2.6.1.1. Trilostano

O uso de trilostano para o tratamento de HAC-HD em cães foi relatado pela primeira vez em 1998 e vários estudos confirmaram a sua eficácia clínica sendo que, atualmente, é o bloqueador enzimático eleito para o tratamento do HAC (Nelson & Maggiore, 2020a). O trilostano é um inibidor competitivo da 3-beta-hidroxiesteróide desidrogenase, que interfere na conversão de pregnenolona em progesterona e 17-hidroxi-pregnenolona em 17-hidroxi-progesterona no córtex adrenal. A inibição da ação desta enzima bloqueia a síntese de cortisol, aldosterona e progesterona (Wenger *et al.*, 2004. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a).

O trilostano tem como vantagens ser eficaz no tratamento de HAC-HD e HAC-AD, conseguir controlar os SC por períodos prolongados e permitir monitorizar a terapia de

forma objetiva através do TeACTH (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a). A sua desvantagem é ter uma taxa relativamente alta de efeitos adversos, embora potencialmente menor do que a do mitotano (Behrend, 2015).

Os objetivos da terapia incluem a melhoria clínica sem desenvolvimento de doença, supressão da resposta adrenocortical à ACTH e um RCCU normal (Nelson & Maggiore, 2020a).

O protocolo usado, tanto para o HAC-HD como para o HAC-AD, é o mesmo. Antes de iniciar o tratamento, fatores como o estado mental do cão, a atividade, a ingestão diária de água e o apetite devem ser cuidadosamente observados, uma vez que irão auxiliar na avaliação do sucesso ou falha do tratamento, no reconhecimento de reações adversas ou no desenvolvimento de novos problemas, como aqueles associados a um tumor hipofisário em crescimento (Behrend, 2015). Vários autores utilizam a dose inicial de 1 mg/Kg duas vezes ao dia (BID), administrada com alimentos para aumentar a absorção gastrointestinal. A dose de 2 mg/Kg uma vez ao dia (SID) também pode ser utilizada, mas a dose BID é a preferida visto que uma dose mais baixa proporciona um melhor controlo do que a dose SID, e a ocorrência e gravidade das reações adversas são menos frequentes (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a). Na maioria dos casos, as concentrações de cortisol foram suprimidas por tempo inferior a 12 horas, o que explica o facto de que o protocolo de 24 horas não ser eficaz em todos os cães (Bell *et al.*, 2006; Vaughan *et al.*, 2008. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). Os ajustes de dose são necessários na maioria dos cães e devem ser baseados nos SC, nos resultados do ionograma e do TeACTH ou do teste sem estimulação com ACTH, denominado de 'pre-pill cortisol' (Behrend, 2015; Ramsey & Macfarlane, 2017. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a).

A necessidade de identificar métodos alternativos para monitorizar o tratamento com trilostano deve-se ao facto de a ACTH sintética nem sempre estar disponível, nos diversos países, de igual forma e de ser dispendiosa (Ramsey & Macfarlane, 2017. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). Outra razão é o facto de como o trilostano tem uma ação relativamente curta, existem preocupações em relação à variação nos resultados do TeACTH, uma vez que estes são amplamente dependentes do tempo entre a última administração de trilostano e a realização do teste, e se refletem o controlo clínico (Macfarlane *et al.*, 2016; Boretti *et al.*, 2018). A fim de se obter um controlo seguro e razoável dos SC sem risco de HipoA iatrogénico, o método proposto para monitorizar este tratamento é a medição da concentração de cortisol sérico antes da administração da dose da manhã de trilostano, o chamado 'pre-pill cortisol' (Ramsey & Macfarlane, 2017. Citado

por Pérez-Alenza & Melián, 2017). A primeira monitorização com o TeACTH deve ser realizada 10 a 14 dias após o início do tratamento (Behrend, 2015). Se se utilizar o 'pre-pill cortisol', essa monitorização é realizada um mês após o início do tratamento (Ramsey & Macfarlane, 2017. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). Caso existam SC relacionados com hipocortisolismo, como letargia, perda de apetite ou vômitos, a monitorização tem de ser realizada mais cedo (Nelson & Maggiore, 2020a). Uma vez atingida a estabilização do estado clínico do cão e a dose de trilostano, o TeACTH deve ser realizado 30 e 90 dias depois e após este tempo, a cada 3 meses e no caso do 'pre-pill cortisol', as monitorizações são realizadas a cada 3 meses (Behrend, 2015; Ramsey & Macfarlane, 2017. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017).

Os efeitos adversos do trilostano incluem letargia, vômitos e alterações eletrolíticas compatíveis com HipoA e, na presença dos mesmos, o tratamento deve ser interrompido por 3 a 5 dias. Após resolução destes efeitos, o tratamento deve ser reiniciado numa dose mais baixa durante, pelo menos, uma semana e depois continuar com o protocolo inicial (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a).

As interpretações dos resultados do TeACTH e do 'pre-pill cortisol' encontram-se apresentadas no Anexo I, Figuras I e II.

2.6.1.2. Mitotano

O mitotano foi a base da terapia médica do HAC canino por muitos anos (Behrend, 2015). Este é um agente adrenocorticolítico com efeito citotóxico direto sobre o córtex adrenal (CA), resultando na necrose seletiva da zona fasciculada e da zona reticular do CA, zonas estas responsáveis pela produção de GC. A zona glomerulosa, local de produção de mineralocorticóides, é menos sensível a este medicamento. Contudo, em altas doses, o mitotano pode causar necrose completa do CA (Pérez-Alenza & Melián, 2017).

Existem dois protocolos para o tratamento: a abordagem tradicional, cujo objetivo é controlar o estado hiperadrenal sem causar SC de HipoA; e a adrenalectomia médica, cujo objetivo é destruir o CA para criar HipoA permanente. Em ambos os protocolos, o mitotano é administrado por via oral. A abordagem tradicional envolve uma fase de indução inicial, para controlo da doença, e uma fase de manutenção ao longo da vida para prevenir a recorrência de SC (Nelson & Maggiore, 2020a). A fase de indução é normalmente realizada em casa onde o tutor é instruído a interromper o tratamento e entrar em contacto com o médico veterinário caso observe letargia, inapetência, vômito, fraqueza, diminuição da ingestão de água ou qualquer outra alteração no cão que não pareça correta (Nelson &

Maggiore, 2020a). O TeACTH é o teste de escolha para monitorizar os efeitos do mitotano sendo que a primeira monitorização deve ser realizada 5 a 7 dias após o início desta terapia, mesmo se os SC de HAC persistirem (Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a). Neste tratamento, a suplementação concomitante com GC orais, como prednisona ou prednisolona, pode ser usada para mitigar os efeitos adversos associados à diminuição repentina da concentração de cortisol (Pérez-Alenza & Melián, 2017). A fase de manutenção deve ser iniciada assim que a concentração de cortisol sérico pós-ACTH for inferior a 5 µg/dL e o cão parecer saudável (Nelson & Maggiore, 2020a). Para garantir o controlo contínuo e prevenir reincidências graves durante o tratamento com mitotano, o TeACTH deve ser realizado 3 a 4 semanas após o início do mesmo e depois deve ser repetido após 3 e 6 meses e, a partir daqui o controlo é realizado a cada 6 meses (Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a). Os efeitos adversos desta terapia são relativamente comuns sendo os mais observados letargia, fraqueza, anorexia, vômito, diarreia e ataxia (Pérez-Alenza & Melián, 2017).

A adrenalectomia médica consiste na destruição completa das três camadas do CA, tendo como resultado HipoA iatrogénico (Rijnberk & Belshaw, 1988; den Hertog *et al.*, 1999. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). Deste modo, a administração de GC e mineralocorticóides ao longo da vida é necessária (Behrend, 2015).

2.6.1.3. Cetoconazol e outros tratamentos médicos

O cetoconazol é um antifúngico imidazol que inibe também a síntese de GC e andrógenos, quando usado em concentrações elevadas (Feldman *et al.*, 1990; Lien & Huang, 2008. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). A eficácia do cetoconazol no tratamento do HAC é inferior à do mitotano e do trilostano e aproximadamente 20-25% dos cães não respondem ao medicamento como resultado da má absorção intestinal não sendo, por isso, recomendado o seu uso para o tratamento de HAC (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a).

Outros medicamentos como a fosfatidilserina, ácido retinóico, ciproheptadina, cabergolina, metirapona e aminoglutetimida foram sugeridos para o tratamento do HAC. Alguns destes medicamentos foram considerados ineficazes, outros associados a muitos efeitos adversos e outros ainda não foram investigados de forma adequada, sendo que nenhum destes é atualmente considerado um tratamento eficaz para o HAC canino (Herrtage & Ramsey, 2012; Pérez-Alenza & Melián, 2017).

2.6.2. Tratamento cirúrgico

2.6.2.1. Adrenalectomia

A adrenalectomia cirúrgica é considerada o tratamento de escolha para os TA a menos que sejam identificadas lesões metastáticas, invasão de órgãos ou de vasos sanguíneos circundantes durante a avaliação pré-cirúrgica (Reusch, 2005. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a). A adrenalectomia, via laparotomia ou laparoscopia, é tecnicamente desafiadora e deve ser realizada por um cirurgião experiente num hospital com uma unidade de cuidados intensivos bem equipada, onde seja possível a observação do animal durante 24 horas (Reusch, 2005. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017; Behrend, 2015). Em cães com massas adrenais não invasivas a abordagem cirúrgica atualmente preferida é a laparoscópica (Nelson & Maggiore, 2020a).

Os cães com tumores de grandes dimensões, com invasão extensa da veia cava caudal, com lesões metastáticas (normalmente no fígado e pulmões), com baixa concentração de antitrombina III e cães debilitados têm uma alta probabilidade de complicações pós-cirúrgicas graves e um mau prognóstico. Para estes cães, o tratamento com trilostano oferece uma alternativa viável à adrenalectomia (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a).

As complicações pós-cirúrgicas, como pancreatite (especialmente se massa adrenal no lado direito), pneumonia, tromboembolismo pulmonar, lesão renal aguda, sépsis, coagulação intravascular disseminada, cicatrização demorada de feridas, hipertensão sistêmica e HipoA são alarmantes, mas menos comuns se realização de um pré-tratamento adequado (Reusch, 2005. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). A complicação mais preocupante é o tromboembolismo, que normalmente se desenvolve durante as primeiras 24 horas após a cirurgia e tem uma alta taxa de mortalidade (Behrend, 2015).

Os cães que sejam submetidos a adrenalectomia, o tratamento com trilostano durante 3 a 4 semanas antes da cirurgia pode reverter os distúrbios metabólicos da doença e minimizar muitas das complicações associadas à cirurgia (Nelson & Maggiore, 2020a). Como a secreção autónoma de cortisol pelo tumor resulta na atrofia da GA contralateral, é necessária a suplementação com GC no intra e pós-cirúrgico (Feldman & Nelson, 2015. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). De modo a avaliar o sucesso da cirurgia, um TeACTH deve ser realizado 6 a 8 horas após a mesma (Behrend, 2015). Outro aspeto a ter em conta no pós-cirúrgico é a monitorização da concentração dos eletrólitos pois, se na

presença de hipercalemia e/ou hiponatremia, deve ser instituído um tratamento com mineralocorticóides (Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a).

2.6.2.2. Hipofisectomia

A hipofisectomia, através da abordagem transesfenoidal, foi realizada com sucesso durante alguns anos em cães com HAC-HD, contudo a hipofisectomia completa tem sido a abordagem utilizada mais recentemente (Hanson *et al.*, 2005. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017; Herrtage & Ramsey, 2012). Esta cirurgia é tecnicamente difícil e só deve ser realizada por um cirurgião experiente, caso contrário está associada a alta morbidade e mortalidade (Herrtage & Ramsey, 2012).

As complicações associadas à hipofisectomia incluem *diabetes insipidus* permanente ou transitório, hipotireoidismo secundário, redução transitória ou cessação da produção de lágrima, hipernatremia pós-cirúrgica transitória, mas leve, e recorrência de HAC-HD meses depois. Os fatores relacionados a um maior risco de mortalidade são a idade avançada, hipófise de grande dimensão e aumento das concentrações plasmáticas de ACTHe antes da cirurgia (Hanson *et al.*, 2007. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017).

Infelizmente, a quantidade de hospitais que atualmente oferecem hipofisectomia como uma opção de tratamento para HAC-HD é limitada (Nelson & Maggiore, 2020a).

2.6.3. Outros tratamentos

2.6.3.1. Radioterapia e Radiocirurgia estereotática

Os objetivos da radioterapia incluem a redução de macrotumores, melhoria ou resolução tanto dos sinais neurológicos como das manifestações clínicas do HAC e o aumento do tempo mediano de sobrevida (TMS) com uma boa qualidade de vida (Nelson & Maggiore, 2020a).

Todos os estudos que avaliaram o efeito da radiação no tamanho do TH, até ao momento, documentaram uma diminuição significativa no tamanho do mesmo na maioria dos cães sujeitos a esta terapia (Nelson & Maggiore, 2020a). Uma vez que a radiação efetivamente reduz os tumores, mas tem muito menos sucesso na resolução clínica do HAC, o uso de tratamento médico com trilostano pode ser necessário para controlar os SC (Pérez-Alenza & Melián, 2017; Nelson & Maggiore, 2020a). A recorrência de sinais neurológicos após semanas ou anos é possível, mas rara (Goossens *et al.*, 1998. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017).

Os efeitos adversos desta terapia incluem alopecia na pele exposta à radiação, leucotriquia, letargia transitória, desorientação, desmielinização e necrose do Sistema Nervoso Central, perda total ou parcial de audição e lesão dos nervos vestibular e trigêmeo (Behrend, 2015).

Esta terapia tem como desvantagens o custo elevado e a limitada quantidade de hospitais que realizam esta terapia (Pérez-Alenza & Melián, 2017).

A radiocirurgia estereotática é relativamente nova e tem como grande diferença, em comparação com a radioterapia, fornecer uma única grande dose de radiação para um alvo bem definido, poupando o tecido circundante, e tem sido usado em cães com TH. Este tratamento requer apenas um único procedimento anestésico, tem menos efeitos adversos e o TMS nos primeiros estudos parecem comparáveis à radioterapia convencional (Behrend, 2015; Pérez-Alenza & Melián, 2017).

2.7. Prognóstico

O prognóstico depende em parte da idade e do estado de saúde do doente, mas também do compromisso do tutor com a terapia (Nelson & Maggiore, 2020a).

Um estudo de Clemente *et al.* (2007), que avaliou o TMS de cães com HAC-HD tratados com trilostano a cada 12 horas, obteve TMS mais elevados (900 dias) do que o relatado no estudo de Barker *et al.* (2005), que avaliou cães tratados com trilostano a cada 24 horas (662 dias).

Num estudo de Helm *et al.* (2011), os TMS em cães com HAC-AD e tratados com trilostano e mitotano foram de 353 dias e 102 dias, respetivamente. Arenas *et al.* (2014) observou que em 11 cães com HAC-AD tratados com trilostano a cada 12 horas, o TMS foi de 14 meses.

Em relação ao pós-cirúrgico da adrenalectomia, os TMS relatados em cães que sobreviveram a este período e que receberam alta hospitalar incluem 690 dias (Schwartz *et al.*, 2008), 492 dias (Lang *et al.*, 2011), 953 dias (Massari *et al.*, 2011) e 48 meses (Helm *et al.*, 2011). O TMS também foi significativamente menor quando a adrenalectomia foi combinada com intervenção cirúrgica abdominal adicional (Massari *et al.*, 2011; Behrend, 2015).

Em relação a processos metastáticos, os cães com adenoma ou carcinoma adrenocortical que não metastatiza têm um bom prognóstico, enquanto cães com carcinoma adrenocortical metastático ou carcinoma com invasão de vasos ou com tumores

com mais de 5 cm têm um prognóstico pior, e estes cães geralmente têm um TMS de 1 a 2 anos, após diagnóstico (Massari *et al.*, 2011; Nelson & Maggiore, 2020a).

Um estudo de Hanson *et al.* (2007) concluiu que, após a hipofisectomia em cães com HAC-HD, as taxas de sobrevivência estimadas em 1, 2, 3 e 4 anos (86, 83, 80, 79%, respectivamente) comparavam-se favoravelmente aos resultados observados em cães tratados com mitotano ou trilostano.

Os fatores prognósticos que afetam o TMS após a radioterapia incluem a gravidade dos sinais neurológicos e o tamanho do tumor (Nelson & Maggiore, 2020a). Num estudo realizado, o TMS após a radioterapia foi de 25 meses em cães com sinais neurológicos leves, 17 meses em cães com sinais neurológicos graves e apenas 5 meses em cães com sinais neurológicos não tratados (Theon *et al.*, 1998. Citado por Nelson & Maggiore, 2020a). O estudo de Kent *et al.* (2007), concluiu que o TMS em 19 cães com massas hipofisárias e tratados com radioterapia foi de 1405 dias. Em contraste, o TMS em 27 cães não tratados com massas hipofisárias foi de 551 dias.

3. Material e métodos

No presente relatório de estágio são apresentados três casos clínicos de cães com Hiperadrenocorticismo espontâneo com diferentes apresentações clínicas, acompanhados no Hospital Alma Veterinária durante o período de estágio.

Os dados e os exames complementares de diagnóstico apresentados foram recolhidos através do programa QVET® sendo que os dados relativos a consultas de acompanhamento posteriores ao estágio foram fornecidos por outras vias.

Para a realização deste relatório não foi realizado nenhum procedimento que não fosse necessário ao tratamento do doente, tendo sido apenas feita a recolha de dados, sem interferir no normal funcionamento da instituição.

4. Casos Clínicos

Caso Clínico 1

Anamnese e história clínica

A doente é um canídeo de raça indeterminada, fêmea inteira com 5 anos de idade que se apresentou a consulta devido a alopecia na zona lombar e PU/PD.

De acordo com os registos clínicos, é uma cadela que vive num apartamento e co-habita com dois gatos, ambos saudáveis e vacinados. Foi adotada pela tutora numa associação, com poucos meses de idade. As vacinações e desparasitações externa e interna encontram-se em dia e a sua alimentação é à base de ração fisiológica para cão adulto.

Tem história de ingestão de corpo estranho, o qual foi removido através de enterotomia há cerca de 1 ano.

A anamnese revelou que a alopecia teve início há cerca de 2 meses e a PU/PD há cerca de 6 meses tendo a tutora mencionado também a presença de polifagia, frisando que apresenta este comportamento desde jovem.

Exame de Estado Geral

A doente apresentava-se alerta e responsiva. A sua condição corporal era de 5/5, exibia um abdómen pendular com os seus vasos visíveis e tinha um peso de 4.6 Kg. Apresentava alopecia simétrica na zona lombar e pelo e pele finos. Auscultação cardiopulmonar sem alterações, mucosas rosadas e húmidas, TRC < 2 segundos e normotérmica. À palpação abdominal não apresentava dor e não foi possível verificar a presença de organomegalia, nomeadamente hepatomegalia, devido à sua elevada condição corporal.

Lista de problemas

PU/PD, polifagia, abdómen pendular, alopecia lombar simétrica, pelo e pele finos.

Diagnósticos diferenciais

Hiperadrenocorticismo, DM, Hipotiroidismo, Insulinoma e Acromegália

Plano

Realização de exames complementares de diagnóstico como hemograma, análises bioquímicas, ecografia abdominal e TSDBD.

Exames complementares de diagnóstico

Hemograma (Anexo II, Tabela IV)

Linfopenia ($0.69 \times 10^9/L$; IR: $0.8 - 4.9 \times 10^9/L$). Os restantes parâmetros encontram-se dentro dos seus intervalos de referência.

Análises bioquímicas (Anexo II, Tabela V, Coluna A)

Aumento da ALP (330 U/L; IR: 13-83U/L) e ligeiro aumento da glucose (131 mg/dL; IR: 75-128 mg/dL). Os restantes parâmetros encontram-se dentro dos seus intervalos de referência.

Ecografia abdominal

Glândula adrenal direita aumentada de tamanho com o seu polo cranial e caudal arredondados tendo este último uma espessura de 7.9 mm, com parênquima homogéneo e de ecogenicidade mantida, sem evidência de lesões focais ou envolvimento dos vasos adjacentes (Figura 2);

Glândula adrenal esquerda aumentada de tamanho com o seu polo cranial e caudal arredondados tendo este último uma espessura de 7.3 mm, com parênquima homogéneo e de ecogenicidade mantida, sem evidência de lesões focais ou envolvimento dos vasos adjacentes (Figura 3);

Fígado aumentado de tamanho (hepatomegalia) com parênquima homogéneo e hipoecogénico em relação ao baço e sem presença de lesões focais ou difusas (Figura 4).

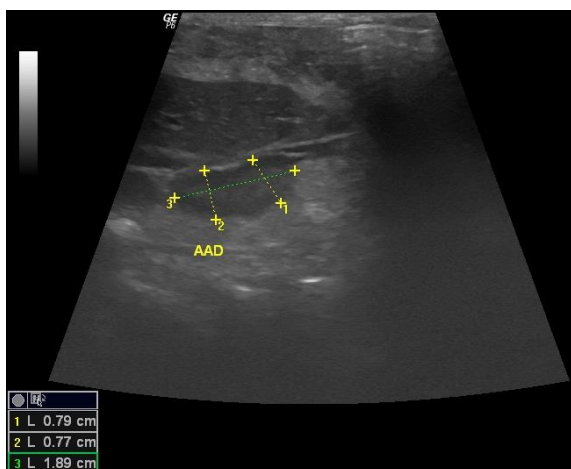


Figura 2 - Imagem ecográfica da GAD onde se observa o seu polo caudal com uma espessura de 7.9 mm, com parênquima homogêneo e de ecogenicidade mantida (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)

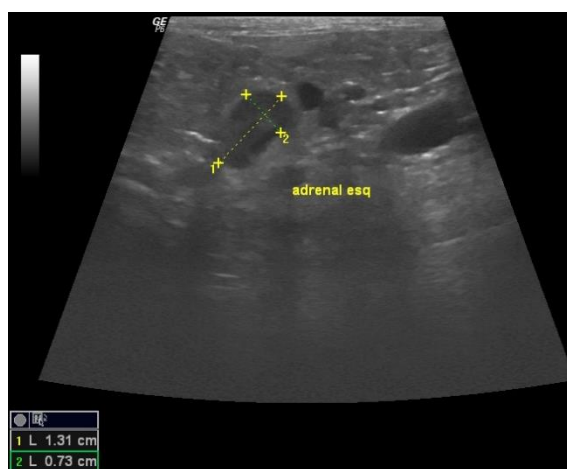


Figura 3 - Imagem ecográfica da GAE onde se observa o seu polo caudal com uma espessura de 7.3 mm, com parênquima homogêneo e de ecogenicidade mantida (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)

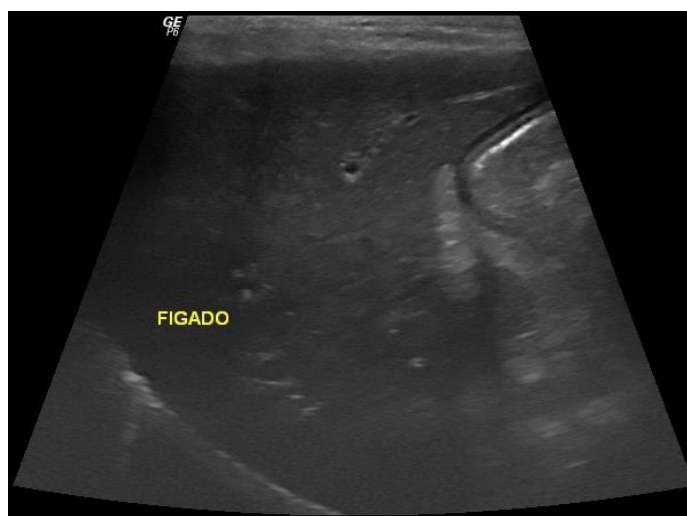


Figura 4 - Imagem ecográfica do fígado com parênquima homogêneo e hipoecogénico (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)

TSDBD (Tabela 2)

Para a sua realização, foi administrada Dexametasona de concentração 1 mg/mL, na dose de 0.01 mg/Kg, por via intramuscular. Os valores obtidos em t0, t4 e t8 foram 8.6, 13.3 e 6.5 µg/dL, respetivamente.

Tabela 2 - Resultados do TSDBD

Parâmetro	Valor	Valores de referência*
Cortisol t0	8.6 µg/dL	< 1 µg/dL
Cortisol t4	13.3 µg/dL	< 1.4 µg/dL
Cortisol t8	6.5 µg/dL	< 1.4 µg/dL

* Valores internacionais do cortisol para um cão saudável (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a)

Tratamento

Uma vez confirmado o diagnóstico de HAC, visto que o valor obtido em t8 foi superior ao valor de referência, foi iniciado o tratamento com trilostano 4 mg manipulado na dose de 1 mg/Kg BID, PO.

Evolução

Duas semanas após o início do tratamento (1º controlo), a tutora mencionou que notou menos PU/PD e polifagia e que o pelo da doente já se encontrava mais saudável. Ao exame de estado geral já apresentava mais pelo, mas mantinha o abdómen pendular e a pele fina. De modo a monitorizar o tratamento, foi realizado o TeACTH sintética 1 mg/mL mediante a administração de 5 µg/Kg de tetracosactrina, por via intramuscular. A concentração de cortisol obtida a t0 foi de 9.5 µg/dL e a t3 foi de 8.2 µg/dL, estando ainda acima do IR, como observado na Tabela 3. Também se realizou ionograma onde os eletrólitos se encontravam dentro dos seus IR (Anexo II, Tabela VI, Coluna A). Como estava a reagir bem ao tratamento, tanto a nível de SC como analítico, manteve-se a dose de trilostano em 1 mg/Kg BID, PO.

Tabela 3 - Resultados do TeACTH sintética

Parâmetro	Valor	Intervalo de referência*
Cortisol t0	9.5 µg/dL	1 – 5 µg/dL
Cortisol t3	8.2 µg/dL	1 – 5 µg/dL

* Valores internacionais ideais do cortisol, através do Teste de Estimulação com ACTH sintética, em cães que recebem tratamento com Trilostano (Behrend, 2015)

Um mês após o início do tratamento (2º controlo), a tutora mencionou que a doente já não apresentava PU/PD, mas que mantinha a polifagia. Ao exame de estado geral já apresentava mais pelo que na última consulta. Para monitorizar o tratamento, foi realizada a medição do cortisol antes da toma do trilostano, análises bioquímicas (Anexo II, Tabela V, Coluna B) e ionograma (Anexo II, Tabela VI, Coluna B). Em relação aos parâmetros analisados, a concentração de cortisol foi de 3.40 µg/dL, o potássio estava no seu limite superior (5 mEq/L; IR: 3,8-5 mEq/L), rácio Na:K de 28.4 e a glucose e ALP encontravam-se aumentadas (143 mg/dL; IR: 75-128 mg/dL e 125 U/L; IR: 13 – 83 U/L, respetivamente). Os restantes parâmetros encontravam-se dentro do IR. Uma vez que o rácio Na:K estava próximo do valor de referência, a frequência da toma do trilostano passou de BID para SID, mas mantendo a mesma dose, de modo a evitar um Hipoadrenocorticismismo iatrogénico.

Como a frequência da toma do trilostano foi alterada, realizou-se um novo ionograma e nova medição da concentração de cortisol antes da toma do trilostano, 10 dias após o último controlo (3º controlo). A nível do ionograma (Anexo II, Tabela VI, Coluna C), todos os eletrólitos encontravam-se dentro dos seus IR e a concentração de cortisol foi de 3.30 µg/dL. Como estava a responder bem ao tratamento manteve-se a dose de 1 mg/Kg SID, PO.

Dois meses após o início do tratamento (4º controlo), a doente manteve a ausência de PU/PD e já não apresentava polifagia. Ao exame de estado geral já apresentava pelo mais comprido, abdómen menos pendular, mas mantinha ainda a pele fina (Figuras 5a, 5b e 5c). As análises bioquímicas (Anexo II, Tabela V, Coluna C) revelaram uma diminuição da ALP (86 U/L; IR: 13-83 U/L) e um ligeiro aumento da ALT (82 U/L; IR: 17 – 78 U/L). A nível do ionograma (Anexo II, Tabela VI, Coluna D) todos os eletrólitos encontravam-se dentro dos seus IR. A concentração do cortisol antes da toma do trilostano foi de 3.90 µg/dL. Como estava a responder positivamente ao tratamento, a dose de 1 mg/Kg SID de Trilostano foi mantida por mais 3 meses, altura do novo controlo.

Há cerca de 3 meses, a doente foi sujeita a enterotomia devido a ingestão de corpo estranho. Como teve complicações pós-cirúrgicas, o seguimento do caso foi realizado pela colega de cirurgia, não tendo sido feito controlos de HAC anteriores a este episódio.

Tabela 4 - Resultados das medições do cortisol antes da toma de trilostano ao longo dos controlos

Parâmetro	Resultado			Intervalo de referência*
	2º Controlo	3º Controlo	4º Controlo	
Cortisol	3.40	3.30	3.90	1.4 – 5 µg/dL

* Valores para um animal clinicamente bem e sem sinais clínicos, onde a dose de Trilostano não deve ser alterada (Ramsey & Macfarlane, 2017. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017)



Figura 5 - Apresentação da doente dois meses após o início do tratamento: abdómen menos pendular (a), pele manteve-se fina e com os vasos sanguíneos visíveis (b) e maior quantidade de pelo no dorso (c) (Imagens gentilmente cedidas pelo Hospital Alma Veterinária)

Caso Clínico 2

Anamnese e história clínica

A doente é um canídeo da raça Schnauzer Miniatura, fêmea inteira com 11 anos de idade que se apresentou a consulta de 2ª opinião por história de cristalúria e infeções urinárias (IU) desde 2014.

De acordo com os registos clínicos, é uma cadela que vive numa moradia, tendo acesso ao jardim, é proveniente da Rússia e está com a tutora desde os primeiros meses de idade. As vacinações e desparasitações externa e interna encontram-se em dia e a sua alimentação é à base de ração de dieta renal suplementada com citrato de potássio.

A anamnese revelou que os diagnósticos de cristalúria e IU foram realizados no seu país de origem onde, em agosto de 2015, a doente realizou uma cistotomia para remoção de cálculos, não tendo a tutora especificado qual o tipo. Aquando da sua chegada a Portugal, os colegas do Centro onde iria ser seguida recomendaram controlos frequentes onde as análises do sedimento urinário foram positivas para a presença alternada de cristais de estruvite e de oxalato de cálcio e as uroculturas evidenciaram crescimento bacteriano, sendo a doente sempre assintomática. A tutora mencionou também a presença de PU/PD e polifagia. Nesta consulta, foi realizada a colheita de urina por cistocentese para urianálise tipo II (Anexo III, Tabela VII – A) e urocultura. A nível macroscópico a urina apresentava-se amarela e com ligeira turbidez; a tira de urina revelou um pH de 8 (IR: 5 - 8.5) e proteinúria (+1; IR: negativo); ao refratómetro a densidade urinária (DU) era de 1.020 (IR: > 1.035); na análise do sedimento observou-se lipúria (+), bacteriúria (++) e ausência de cristais; e a urocultura foi positiva para *Staphylococcus spp*, cujo Teste de Suscetibilidade a Antibióticos (TSA) foi sensível a todos os antibióticos testados (Anexo III, Tabela VIII, Coluna A). O antibiótico escolhido pelo clínico foi a Amoxicilina + Ácido Clavulânico, iniciando-se o tratamento na dose de 12.5 mg/Kg, BID, PO, durante 10 dias. Após tratamento, a urocultura veio negativa para a presença de bacteriúria. Ao longo dos 6 meses seguintes, a doente não apresentou cristalúria nem IU, mas manteve sempre uma DU baixa e proteinúria. Nesta altura (2ª consulta), a tutora mencionou que a doente estava mais prostrada e que mantinha a PU/PD, mas que não apresentava sinais clínicos de IU, como disúria, hematória, estrangúria ou polaquiúria.

Exame de Estado Geral

Em ambas as consultas, a doente apresentava-se alerta e responsiva. A sua condição corporal era de 8/9, tendo um peso de 10 Kg na 1ª consulta e 10.850 Kg na 2ª consulta, e exibia um abdómen pendular. Auscultação cardiopulmonar sem alterações, mucosas rosadas e húmidas, TRC < 2 segundos e normotérmica. À palpação abdominal não apresentava dor e não foi possível verificar a presença de organomegalia, nomeadamente hepatomegalia, devido à sua elevada condição corporal.

Lista de problemas

PU/PD, polifagia, abdómen pendular, obesidade, infeções urinárias, DU baixa, proteinúria e cristalúria.

Diagnósticos diferenciais

Hiperadrenocorticismo, Hipotireoidismo, ITU por urolitíase ou de origem bacteriana, hipercalcémia e Diabetes Insípido Central.

Plano

Realização de exames complementares de diagnóstico como hemograma, análises bioquímicas, medição da T4, urianálise tipo II, urocultura, ecografia abdominal e TSDBD.

Exames complementares de diagnóstico

Hemograma (Anexo III, Tabela IX, Coluna A) – sem alterações dignas de registo

Análises bioquímicas (Anexo III, Tabela X, Coluna A)

Diminuição da BUN (6 mg/dL; IR: 9,2-29,2 mg/dL), aumento da ALP (> 1183 U/L; IR: 13-83 U/L), ALT (244 U/L; 17-78 U/L) e colesterol (442 mg/dL; IR: 125-300 mg/dL). Os restantes parâmetros encontram-se dentro dos seus IR incluindo o cálcio (12 mg/dL; IR: 9.3-12.1 mg/dL) e a bilirrubina total (0.3 mg/dL; IR: 0.1-0.5 mg/dL) que foram posteriormente realizadas de modo a entender as alterações observadas nos rins e na vesícula biliar durante a ecografia abdominal.

T4 – valor dentro do seu IR (1.49 µg/dL; IR: 1.30-2.90 µg/dL)

Urianálise Tipo II (Anexo III, Tabela VII – B)

Análise macroscópica – urina amarela e com ligeira turbidez

Tira de urina - pH 5 e proteinúria

Densidade urinária (refratômetro) - 1.023

Análise microscópica do sedimento - não se observou cristais

Urocultura

Positiva para a presença de *Escherichia coli*

TSA (Anexo III, Tabela VIII, Coluna B) – sensível a todos os antibióticos testados

Ecografia abdominal

Ambos os rins com focos hiperecogénicos que produzem sombra acústica, compatíveis com nefrolitíase (Figura 6);

Glândula adrenal esquerda normodimensionada tendo o seu polo caudal uma espessura de 5.2 mm, de parênquima homogêneo e com ecogenicidade mantida e sem presença de lesões focais (Figura 7) e glândula adrenal direita de difícil visualização;

Fígado com parênquima heterogêneo e hipoecogénico em relação ao baço, com suspeita de hepatomegalia e sem presença de lesões focais ou difusas (Figura 8);

Vesícula biliar dilatada e com sedimento, mas sem espessamento da parede.

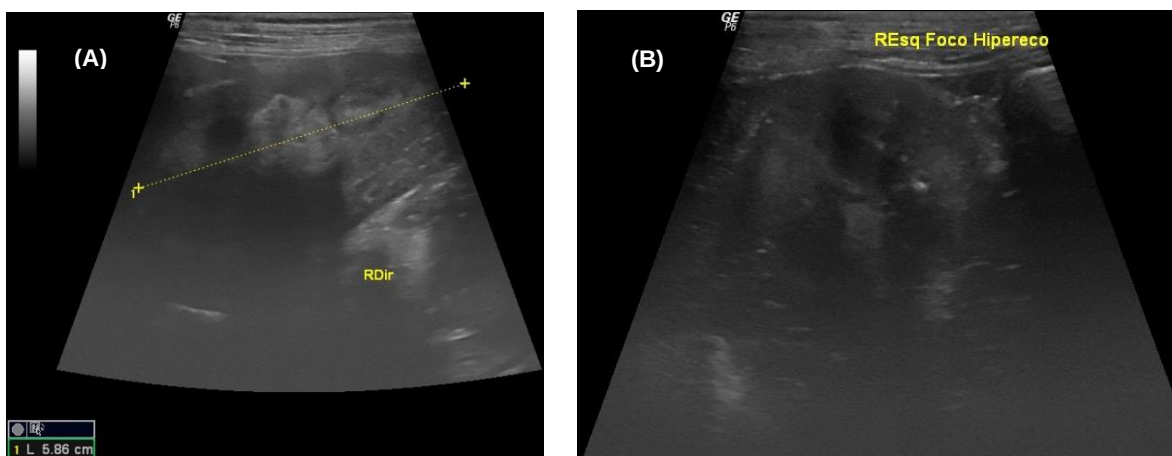


Figura 6 - Imagem ecográfica do rim direito (A) e do rim esquerdo (B) onde se observa focos hiperecogénicos que produzem sombra acústica, sendo compatível com nefrolitíase (Imagens gentilmente cedidas pelo Hospital Alma Veterinária)

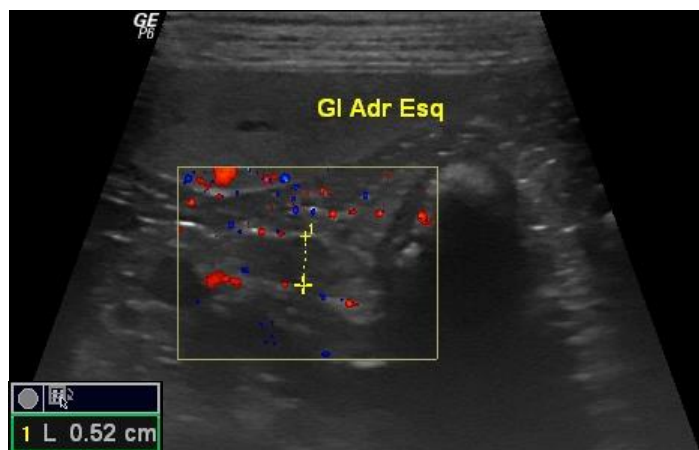


Figura 7 - Imagem ecográfica da GAE com o seu polo caudal com uma espessura de 5.2 mm (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)

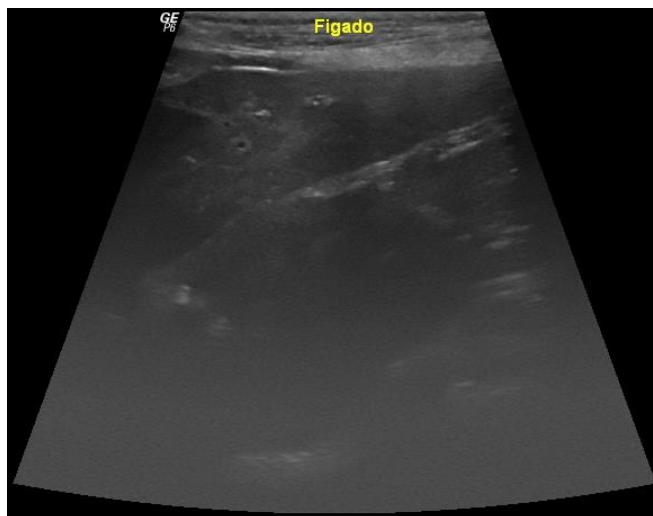


Figura 8 - Imagem ecográfica do fígado com parênquima hipoeecogénico (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)

TSDBD (Tabela 5)

Para a sua realização, foi administrada Dexametasona de concentração 1 mg/mL, na dose de 0.01 mg/Kg, por via intramuscular. Os valores obtidos em t0, t4 e t8 foram 1.7, < 1 e 1 µg/dL, respetivamente, sendo o teste inconclusivo uma vez que o valor em t8 foi inferior a 1.4 µg/dL.

Tabela 5 - Resultados do TSDBD

Parâmetro	Resultado	Valores de referência*
Cortisol t0	1.7 µg/dL	< 1 µg/dL
Cortisol t4	< 1 µg/dL	< 1.4 µg/dL
Cortisol t8	1 µg/dL	< 1.4 µg/dL

* Valores internacionais do cortisol para um cão saudável (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a)

RCCU (Anexo III, Tabela XI)

Rácio dia 1 – 125×10^{-6}

Rácio dia 2 – 49.1×10^{-6}

Rácio dia 3 – 93.6×10^{-6}

Intervalo de referência:

10×10^{-6} - 100×10^{-6} : sugestivo de HAC e deverá ser confirmado com outras análises

> 100×10^{-6} : altamente sugestivo de HAC

Tratamento

Embora os resultados obtidos no TSDBD e no RCCU não possibilitaram a confirmação de HAC, o clínico decidiu iniciar o tratamento com trilostano 10 mg na dose de 1 mg/Kg BID, PO, uma vez que se mantinha a suspeita devido aos SC e às alterações analíticas apresentados.

Em relação à infecção urinária, o TSA foi sensível a todos os antibióticos testados e a escolha do clínico foi a Amoxicilina + Ácido Clavulânico, iniciando-se assim o tratamento na dose de 12.5 mg/Kg, BID, PO, durante 10 dias.

Evolução

Após tratamento da IU, a urocultura veio negativa para a presença de bacteriúria.

Um mês após o início do tratamento (1º controlo), a tutora referiu que notou uma diminuição da PU/PD e polifagia e que a doente estava mais ativa. Ao exame de estado geral observou-se um abdómen ligeiramente menos pendular e diminuição do peso para 9.4 Kg. De modo a monitorizar o tratamento, foi realizada a medição da concentração do

cortisol antes da toma do trilostano e ionograma. A nível do ionograma (Anexo III, Tabela XII, Coluna A), todos os eletrólitos encontravam-se dentro dos seus IR e a concentração de cortisol foi de 1.4 µg/dL, encontrando-se dentro do IR. Uma vez que o valor do cortisol estava controlado e o rácio Na:K normal, manteve-se a dose de 1 mg/Kg de trilostano, mas a frequência passou de BID para SID.

Dois meses após o início do tratamento (2º controlo), a tutora referiu que a doente se manteve ativa e que já não apresentava PU/PD nem polifagia. Ao exame de estado geral já não apresentava abdómen pendular e tinha 8.5 Kg de peso. De modo a monitorizar o tratamento, o protocolo foi igual ao anteriormente realizado, onde a concentração do cortisol antes da toma do trilostano foi de 1.9 µg/dL, encontrando-se também dentro IR. A nível do ionograma (Anexo III, Tabela XII, Coluna B), todos os eletrólitos encontravam-se dentro dos seus IR. Como continuou a responder bem à medicação, manteve a dose de 1 mg/Kg SID, PO durante mais 3 meses.

Em janeiro de 2021 (3º controlo), a doente apresentou-se em consulta para novo controlo urinário, hemograma e análises bioquímicas. A anamnese revelou que não apresentava SC de HAC nem de ITU e ao exame de estado geral não havia nenhuma alteração. A nível do hemograma (Anexo III, Tabela IX, Coluna B) todos os parâmetros encontravam-se dentro dos seus IR. Nas análises bioquímicas (Anexo III, Tabela X, Coluna B), a BUN manteve-se diminuída (6.3 mg/dL; IR: 9,2-29,2 mg/dL) e tanto a ALP (> 1183 U/L; IR: 13-83 U/L) como a ALT (276 U/L; IR: 17-78 U/L) mantiveram-se aumentadas. Devido a estes valores hepáticos, introduziu-se um suplemento alimentar constituído essencialmente por S-Adenosil-L-metionina, 1 comprimido SID PO, durante 1 mês para ajudar na função hepática. Em relação à urianálise tipo II, a nível macroscópico a urina apresentava-se amarela e com ligeira turbidez; a tira de urina revelou um pH de 7 (IR: 5 - 8.5) e proteinúria (+1; IR: negativo); ao refratómetro a densidade urinária era de 1.025 (IR: > 1.035); e na análise do sedimento observou-se cristais de oxalato de cálcio e lipúria. A urocultura foi positiva para a presença de *Escherichia coli*, cujo TSA foi sensível a todos os antibióticos testados (Anexo III, Tabela VIII, Coluna C). O antibiótico escolhido pelo clínico foi a Amoxicilina + Ácido Clavulânico, iniciando-se o tratamento na dose de 12.5 mg/Kg, BID, PO, durante 10 dias. Após tratamento, a urocultura veio negativa para a presença de bacteriúria.

Tabela 6 - Resultados das medições do cortisol antes da toma de Trilostano ao longo dos controlos

Parâmetro	Resultado		Intervalo de referência*
	1º Controlo	2º Controlo	
Cortisol	1.4 µg/dL	1.9 µg/dL	1.4 – 5 µg/dL

* Valores para um animal clinicamente/visivelmente bem e sem sinais clínicos, onde a dose de Trilostano não deve ser alterada (Ramsey & Macfarlane, 2017. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017)

Caso Clínico 3

Anamnese e história clínica

A doente é um canídeo de raça indeterminada, fêmea inteira com 15 anos de idade que se apresentou a consulta em maio de 2018 por vômito alimentar.

De acordo com os registos clínicos, é uma cadela que vive num apartamento e foi adotada pelos tutores aos 5 anos de idade. As vacinações e desparasitações externa e interna encontram-se em dia e a sua alimentação é à base de ração fisiológica para cães seniores. Até à data tem sido sempre saudável.

A anamnese revelou que a doente teve vômitos durante o dia anterior à consulta, após as refeições, não havendo história de mudança de alimentação ou de ingestão de corpos estranhos. A doente apresentava também PU/PD e polifagia há cerca de 3 meses.

Exame de Estado Geral

A doente apresentava-se alerta e responsiva. A sua condição corporal era de 5/5 e exibia um abdómen pendular e fragilidade cutânea. Tinha um peso de 19.6 Kg. Auscultação cardiopulmonar sem alterações, mucosas rosadas e húmidas, TRC < 2 segundos e normotérmica. À palpação abdominal não apresentava dor e não foi possível verificar a presença de organomegalia, nomeadamente hepatomegalia, devido à sua elevada condição corporal.

Lista de problemas

PU/PD, polifagia, abdómen pendular, fragilidade cutânea, obesidade, vômitos.

Diagnósticos diferenciais

Hiperadrenocorticismo, Hipotireoidismo, DM, Insulinoma e Acromegália. Vômitos por indiscrição alimentar, gastrite, doença hepática ou renal.

Plano

Realização de exames complementares de diagnóstico como medição da pressão arterial, hemograma, análises bioquímicas, urianálise tipo II, ecografia abdominal e TSDBD.

Exames complementares de diagnóstico

Pressão arterial

Pressão arterial sistólica – 206 mm/Hg

Pressão arterial média – 155 mm/Hg

Pressão arterial diastólica – 136 mm/Hg

Hemograma (Anexo IV, Tabela XIII, Coluna A) – sem alterações dignas de registo

Análises bioquímicas (Anexo IV, Tabela XIV, Coluna A)

Aumento da ALP (195 U/L; IR: 13-83 U/L). Os restantes parâmetros encontram-se dentro dos seus IR.

Urianálise Tipo II (Anexo IV, Tabela XV)

Análise macroscópica – urina amarela e com ligeira turbidez

Tira de urina – pH 6.5

Densidade urinária (refratómetro) – 1.010

Análise microscópica do sedimento – sem sedimento ativo

Ecografia abdominal

Glândula adrenal esquerda de dimensões aumentadas tendo o seu polo caudal uma largura de 18.2 mm, com parênquima homogéneo, hipoeecogénica em relação ao córtex renal do seu rim correspondente e sem envolvimento dos vasos adjacentes, sendo sugestivo de neoplasia; mesentério adjacente a esta glândula ligeiramente hipereecogénico, compatível com reatividade (Figura 9);

Glândula adrenal direita normodimensionada, com parênquima homogéneo e ecogenicidade mantida (Figura 10);

Fígado difusamente hipereecóico em relação ao baço e presença de hepatomegalia (Figura 11);

Estômago sem conteúdo alimentar, com algum espessamento da camada muscular na região pilórica, mas mantendo a diferenciação entre camadas, compatível com gastrite (Figura 11). Restante trato gastrointestinal sem alterações.

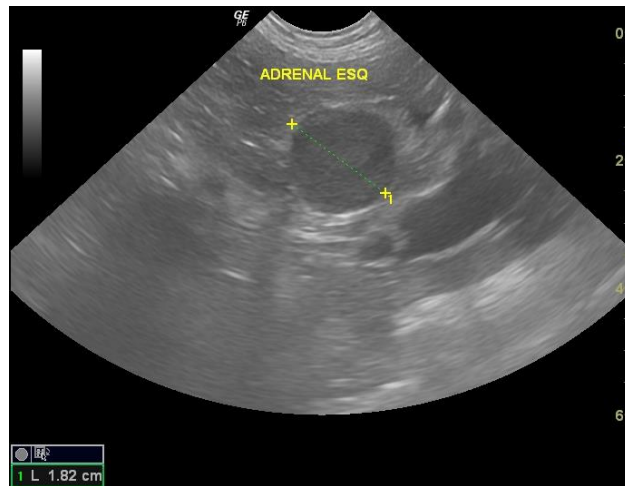


Figura 9 - Imagem ecográfica da GAE onde se observa o seu polo caudal com uma largura de 18.2 mm, com parênquima homogêneo e hipoecogénica, havendo reatividade mesentérica adjacente (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)

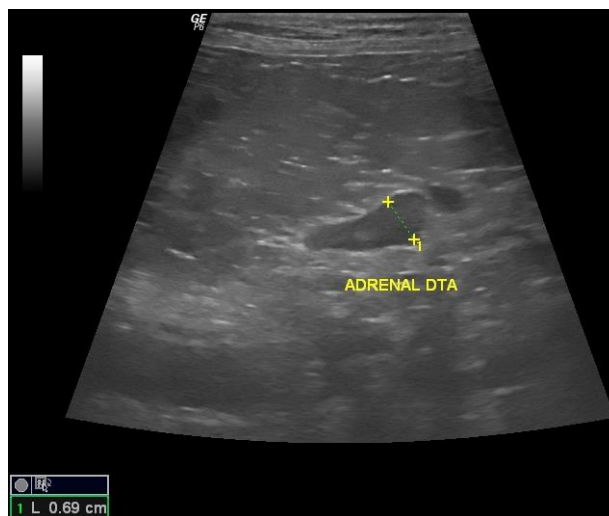


Figura 10 - Imagem ecográfica da GAD onde se observa o seu polo caudal com uma espessura de 6.9 mm, estando normodimensionada (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)

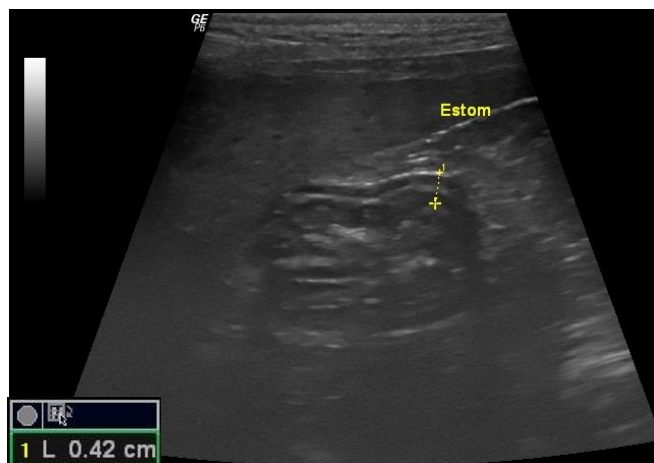


Figura 11 - Imagem ecográfica do fígado, onde é possível observar que o mesmo se estende para além do estômago indicando hepatomegalia, e do estômago com algum espessamento da camada muscular, mas mantendo a diferenciação entre camadas (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)

TSDBD (Tabela 7)

Para a sua realização, foi administrada Dexametasona de concentração 1 mg/mL, na dose de 0.01 mg/Kg, por via intravenosa. Os valores obtidos em t0, t4 e t8 foram 4.9, 6.3 e 5.9 µg/dL, respetivamente.

Tabela 7 - Resultados do TSDBD

Parâmetro	Resultado	Valores de referência*
Cortisol t0	4.9 µg/dL	< 1 µg/dL
Cortisol t4	6.3 µg/dL	< 1.4 µg/dL
Cortisol t8	5.9 µg/dL	< 1.4 µg/dL

* Valores internacionais do cortisol para um cão saudável (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a)

Tratamento

Para a gastrite, o tratamento estipulado foi Omeprazol 20 mg na dose de 1 mg/Kg SID PO durante 8 dias, Cerenia 60 mg na dose de 2 mg/Kg SID PO durante 4 dias e dieta gastrointestinal. Após tratamento, a doente não teve mais episódios de vômito.

Uma vez confirmado o diagnóstico de HAC, visto que o valor obtido em t8 foi superior ao valor de referência, foi iniciado o tratamento com Trilostano 10 mg na dose de 0.5 mg/Kg BID, PO.

Evolução

Devido a história de gastroenterite, a primeira monitorização do tratamento ocorreu 2 meses após o início do mesmo, e para tal foi realizado o TeACTH sintética 1 mg/mL mediante a administração de 5 µg/Kg de tetracosactrina, por via intramuscular. A concentração de cortisol obtida em t0 e t3 foi de 5.4 e 11.3 µg/dL, respetivamente, como observado na Tabela 8. Como a concentração de cortisol estava muito elevada após a toma do trilostano, a dose do mesmo foi aumentada para 1 mg/Kg BID, PO.

Tabela 8 - Resultados do Teste de Estimulação com ACTH sintética

Parâmetro	Resultado	Intervalo de referência*
Cortisol t0	5.4 µg/dL	1 – 5 µg/dL
Cortisol t3	11.3 µg/dL	1 – 5 µg/dL

* Valores internacionais ideais do cortisol, através do Teste de Estimulação com ACTH sintética, em cães que recebem tratamento com Trilostano (Behrend, 2015)

Durante aproximadamente um ano e meio, a doente não compareceu às consultas de controlo, tendo-se apresentado apenas a consulta em junho de 2020. Nesta consulta, o tutor mencionou que alterou a dose estando a doente a fazer a dose inicial de 0.5 mg/Kg BID em vez de 1 mg/Kg BID. Em relação aos SC, a doente manteve PU/PD e polifagia. Ao exame de estado geral apresentava abdómen pendular e tinha um peso de 19.5 Kg. De modo a monitorizar o tratamento, foi realizada a medição da concentração do cortisol antes da toma do trilostano, cuja concentração foi de 9.5 µg/dL. Como a concentração estava elevada, foi realizada uma nova medição 3 horas após a toma do trilostano, onde a concentração de cortisol diminuiu para 4.1 µg/dL. Sendo que este valor se encontrava acima do IR, a dose de Trilostano foi aumentada em 40% fazendo assim uma dose de 0.7 mg/Kg BID, PO.

Em julho e outubro de 2020 (2º e 3º controlo, respetivamente), a monitorização do tratamento foi realizada também através da medição da concentração do cortisol antes da toma do trilostano, onde a concentração foi de 4.5 µg/dL e 4 µg/dL, respetivamente. Em relação aos SC, no 2º controlo a doente apresentou uma diminuição da PU/PD e polifagia e no 3º controlo já não apresentava nenhum destes SC. Ao exame de estado geral apresentava ainda abdómen pendular e um peso de 17.7 Kg, no 3º controlo. No 2º controlo foi realizado também ionograma onde os eletrólitos se encontravam dentro dos seus IR

(Anexo IV, Tabela XVI, Coluna A). Como em ambos os controlos as concentrações de cortisol encontravam-se dentro do IR, manteve-se a dose de 0.7 mg/Kg BID, PO.

Em janeiro de 2021 (4º controlo), o tutor mencionou que notou a presença de PU/PD. Ao exame de estado geral continuava com abdómen pendular e tinha 17.6 Kg de peso vivo. A medição da concentração do cortisol foi realizada antes da toma do trilostano, cuja concentração foi de 5.8 µg/dL. Como a concentração estava elevada, foi realizada uma nova medição 3 horas após a toma do trilostano, onde a concentração de cortisol diminuiu para 4.2 µg/dL. Foram também realizados hemograma, análises bioquímicas, ionograma e ecografia abdominal. No que diz respeito ao hemograma (Anexo IV, Tabela XIII, Coluna B) e ionograma (Anexo IV, Tabela XVI, Coluna B), todos os valores se encontravam dentro dos seus IR, mas a nível das análises bioquímicas (Anexo IV, Tabela XIV, Coluna B), a ALP diminuiu em comparação com as análises anteriores (99 U/L; IR: 13 – 83 U/L), mas houve um aumento da ALT (133 U/L; IR: 17 – 78 U/L). Em relação à ecografia abdominal, observou-se a GAE de dimensões aumentadas tendo o seu polo caudal uma largura de 20.7 mm, com parênquima ligeiramente heterogéneo, hipoeecogénica em relação ao córtex renal do seu rim correspondente com ecos hipereecogénicos e com mesentério hipereecogénico envolvente, mantendo-se a suspeita de neoplasia (Figura 12); e o fígado manteve-se difusamente hipereecóico e aumentado de tamanho. Sendo que a concentração de cortisol se encontrava acima do valor de referência, a dose de trilostano foi aumentada em 30% fazendo assim uma dose de 1 mg/Kg BID, PO.

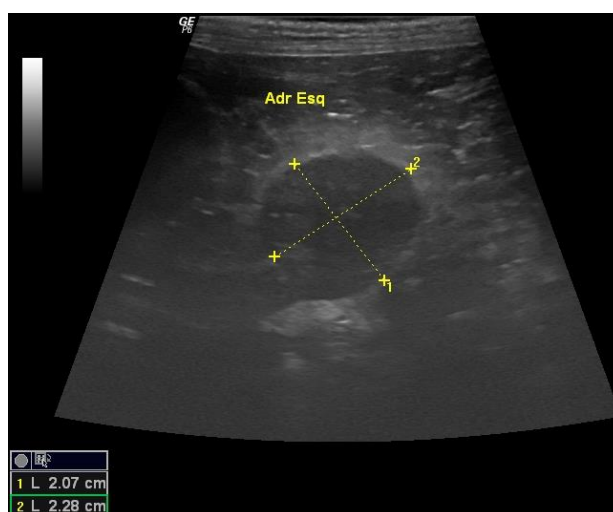


Figura 12 - Imagem ecográfica da GAE onde se observa o seu polo caudal com uma largura de 20.7 mm, com parênquima ligeiramente heterogéneo, hipoeecogénica com ecos hipereecogénicos e com mesentério hipereecogénico envolvente (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Alma Veterinária)

Três meses depois (5º controlo), a doente já não apresentava SC e o abdómen encontrava-se menos pendular. De modo a monitorizar o tratamento, foi realizada a medição da concentração do cortisol antes da toma do trilostano, cuja concentração foi de 4.2 µg/dL. Foi realizado também ionograma (Anexo IV, Tabela XVI, Coluna C) onde os eletrólitos se encontravam dentro dos seus IR. Sendo que a concentração de cortisol se encontrava dentro do intervalo de referência, manteve-se a dose de Trilostano em 1 mg/Kg BID durante mais 3 meses.

5. Discussão

O HAC ocorre devido à produção ou administração excessiva de GC e é uma das endocrinopatias mais comuns diagnosticadas em cães (Herrtage & Ramsey, 2012). O seu diagnóstico nem sempre é fácil uma vez que a apresentação clínica não é igual em todos os cães (Behrend, 2015).

Epidemiologicamente, esta doença desenvolve-se normalmente em cães com uma idade média de 10 anos, embora já tenha sido documentada em cães com menos de 5 anos de idade (Nelson & Maggiore, 2020a). A predisposição do género não foi comprovada, mas segundo alguns estudos, parece que as fêmeas são mais afetadas do que os machos e têm maior predisposição para HAC-AD (Gallelli *et al.*, 2010; Behrend, 2015; O'Neill *et al.*, 2016). Nos três casos apresentados, todos ocorreram em fêmeas e as idades variaram entre os 5 e os 15 anos. Em relação à predisposição racial, o HAC-HD e HAC-AD foram diagnosticados em várias raças como Caniche, Dachshunds, várias raças de Terrier, Pastores Alemães, Beagles, Labrador Retriever e Pastores Australianos (Nelson & Maggiore, 2020a). O HAC-HD verifica-se com maior frequência em raças de pequeno porte como Caniche, Dachshunds, Beagle e vários Terriers (Yorkshire, Jack Russell, Staffordshire Bull Terriers) mas o Boxer e o Boston Terrier parecem também ser mais predispostos (Herrtage & Ramsey, 2012; Pérez-Alenza & Melián, 2017). Cerca de 75% dos cães com HAC-HD pesam menos de 20 Kg, enquanto quase 50% com HAC-AD pesam mais de 20 Kg (Nelson & Maggiore, 2020a). Nos três casos apresentados nenhuma das raças corresponde às da literatura, contudo, não significa que não possam ser afetadas. Nos casos clínicos 1 e 2, há a suspeita da presença de HAC-HD sendo que o peso em ambos é inferior a 20 Kg, o que vai de encontro com a literatura. No caso clínico 3, a suspeita é de HAC-AD, sendo que a doente tem um peso inferior a 20 Kg. Relativamente aos sinais clínicos, os sinais comuns aos três casos foram PU/PD, polifagia e abdómen pendular.

O primeiro passo, de modo a direcionar o diagnóstico após uma cuidada anamnese e exame físico, é a realização de análises sanguíneas como hemograma e análises bioquímicas. A nível do hemograma, é comum os pacientes apresentarem neutrofilia, monocitose, linfopenia, eosinopenia, trombocitose e eritrocitose ligeira e nas análises bioquímicas é comum observar o aumento da ALP e da ALT, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipemia e hiperglicemia (Nelson & Maggiore, 2020a). No caso clínico 1 foi observado, no hemograma, apenas linfopenia e nas análises bioquímicas um aumento

da ALP e ligeira hiperglicemia. A hiperglicemia associou-se ao facto de a doente ser muito nervosa em ambiente hospitalar, uma vez que em momentos de stress pode ocorrer hiperglicemia fisiológica (Forcada, 2017). Nos casos clínicos 2 e 3, o hemograma não apresentou alterações. A nível das análises bioquímicas, houve aumento da ALP, ALT e do colesterol no caso clínico 2 e apenas aumento da ALP no caso clínico 3. Estas alterações são consistentes com HAC, mas não são patognomónicas (Behrend, 2015) contudo, juntamente com os sinais clínicos apresentados pelas doentes, a suspeita era forte principalmente no caso clínico 1. Outra alteração analítica observada no caso clínico 2 foi a diminuição da ureia, que pode ocorrer em aproximadamente 30 a 50% dos cães com HAC devido à diurese (Pérez-Alenza & Melián, 2017).

O segundo passo é a realização de análises endócrinas, como a medição da concentração de cortisol (nestes casos através do TSDBD), e de exames imagiológicos como ecografia abdominal e TC ou RM.

Em relação ao TSDBD, foi possível verificar que no caso clínico 1 houve uma falha na supressão de cortisol uma vez que a concentração de cortisol em t4 foi 13.3 µg/dL e em t8 a concentração foi de 6.5 µg/dL, estando ambas acima do IR e superiores a 50% da concentração de cortisol em t0, fazendo com que o diagnóstico seja consistente com HAC (Pérez-Alenza & Melián, 2017; Bennaim *et al.*, 2018; Nelson & Maggiore, 2020a). O mesmo foi observado no caso clínico 3 uma vez que em t4 a concentração de cortisol foi de 6.3 µg/dL e em t8 a concentração foi de 5.9 µg/dL, tendo sido em t0 4.9 µg/dL. O aumento da concentração de cortisol em t4 indica que não ocorreu supressão e, para tal ocorrer, era necessário que a concentração de cortisol, 4 horas após a administração de dexametasona, fosse inferior a 1.4 µg/dL ou inferior a 50% da concentração em t0 e que a concentração após 8 horas fosse inferior a 50% da concentração em t0. Como nenhum destes critérios foi observado, este resultado é consistente com uma falha na supressão, mas não nos dá informação sobre a origem do HAC (Nelson & Maggiore, 2020a). Esta falha na supressão pode ocorrer em HAC-AD uma vez que, na presença de neoplasia adrenal, a secreção hipofisária de ACTH já está suprimida não tendo assim a dexametasona qualquer efeito, permanecendo a secreção de cortisol pelo tumor. Outra razão, e pela qual não se pode descartar a presença de HAC-HD, é que neste tipo de HAC pode não existir supressão em aproximadamente 40% dos cães (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a). No caso clínico 2 não foi possível obter um diagnóstico visto que, embora tenha havido supressão em t4 (< 1 µg/dL), a concentração em t8 (1 µg/dL) não foi suficiente para o diagnóstico de HAC uma vez que concentrações de cortisol em t8 entre 1 e 1.4 µg/dL dão um resultado

inconclusivo. Quando os resultados deste teste são inesperados ou questionáveis, pode ser realizado outro teste de diagnóstico ou o mesmo teste pode ser repetido, de preferência após várias semanas (Nelson & Maggiore, 2020a).

De modo a diferenciar entre HAC-HD e HAC-AD foi realizada ecografia abdominal em todos os casos. Independentemente do tamanho ou da raça do animal, uma espessura superior a 7.4 mm do polo cranial ou caudal é normalmente usado para detetar adrenomegália em cães com HAC-HD (Chalus *et al.*, 2012; Behrend, 2015). No entanto, vários estudos mostraram que esta espessura varia de acordo com o tamanho e a raça do animal (Chalus *et al.*, 2012). De acordo com o estudo de Choi *et al.* (2011), cães com menos de 10 Kg possuem GA de menores dimensões e por isso propuseram que o critério para diferenciar uma GA normal de hiperplasia adrenal fosse uma espessura máxima de 6 mm. Um estudo mais recente de Bento *et al.* (2016), concluiu que em cães com menos de 12 Kg a espessura máxima para considerar uma GA normodimensionada é de 6.2 mm e em cães com mais de 12 Kg é de 7.2 mm, sendo este o critério que prevalece atualmente. No caso clínico 1 observou-se um aumento bilateral e simétrico, superior a 6.2 mm, de ambas as GA, aumento este compatível com HAC-HD (Behrend *et al.*, 2013; Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a). No caso clínico 2 apenas a GAE foi visualizada e apresentava-se normodimensionada. Este facto não permite excluir HAC uma vez que as GA podem estar normodimensionadas em HAC-HD (Nyland *et al.*, 2015a). Para verificar uma possível adrenomegália era necessário visualizar também a GAD. No caso clínico 3 observou-se o polo caudal da GAE de grandes dimensões, com 18.2 mm de espessura, e a GA contralateral normodimensionada, com 6.8 mm de espessura. Neste caso, esta alteração é sugestiva de neoplasia uma vez que a GA afetada apresenta os seus bordos irregulares e encontra-se irreconhecível havendo também a presença de reatividade mesentérica. Como a GA contralateral encontra-se normodimensionada, a suspeita de ser um tumor hormonalmente ativo é menor uma vez que na presença deste tipo de tumor esta glândula é de difícil identificação por se encontrar atrofiada. Um estudo sugeriu que o HAC-AD é mais provável se as GA forem assimétricas e a espessura máxima da glândula mais pequena for inferior a 5 mm (Nyland *et al.*, 2015a), o que não acontece neste caso. No entanto, outros estudos mostraram que a GA contralateral pode ter um tamanho normal (Nyland *et al.*, 2015a). Outras neoplasias possíveis são adenomas adrenocorticais, carcinomas ou feocromocitomas. Na ausência de metástases ou invasão de vasos, a diferenciação entre adenoma adrenocortical e carcinomas é difícil (Labelle *et al.*, 2004). A presença de um feocromocitoma é menos provável uma vez que os sinais clínicos

apresentados pela doente não correspondem aos sinais causados por este tumor que incluem fraqueza, colapso, respiração ofegante, diminuição do apetite e perda de peso (Maher & McNiel, 1997). Contudo, é necessário a realização de TC ou RM para avaliar a localização exata do tumor (córtex ou medula) e se há envolvimento de estruturas adjacentes.

O achado ecográfico comum aos três casos foi a presença de hepatomegalia que se verifica quando há aumento da distância entre o diafragma e o estômago, aumento da extensão ventral do fígado ao estômago ou ventral ao rim direito e margens hepáticas arredondadas e que é comum em animais com HAC (Nyland *et al.*, 2015b). Outro achado ecográfico observado no caso clínico 2 foi a presença de nefrolitíase, que é caracterizada pela visualização de focos hiperecogénicos no parênquima renal com produção de sombra acústica (Pollard & Phillips, 2017).

Em relação ao caso clínico 2, tanto o TSDBD como a ecografia abdominal foram inconclusivas e por isso procedeu-se à colheita de uma urina durante 3 dias seguidos, por cistocentese, para medição do RCCU sendo os resultados sugestivos de HAC. A escolha deste método de colheita baseou-se no facto de a tutora ter referido que não iria conseguir fazê-la por colheita livre. Embora o aumento deste rácio dê suporte, não nos dá definitivamente um diagnóstico pois a sua especificidade é muito baixa (Nelson & Maggiore, 2020a). Segundo Galac (1997), citado por Pérez-Alenza & Melián (2017), cães com HAC-HD tendem a ter valores de RCCU mais elevados do que aqueles com HAC-AD e se superior a 100, a probabilidade de ser HD é de 90%.

Em todos os casos não foi possível conhecer a origem concreta do HAC sendo, por isso, o diagnóstico baseado nos sinais clínicos, análises sanguíneas, TSDBD e ecografia abdominal. No caso clínico 1, embora não tenha ocorrido supressão no TSDBD, a nível ecográfico não houve evidências de qualquer massa a nível das GA e as mesmas encontravam-se aumentadas bilateralmente e por isso suspeitou-se que a origem do HAC fosse hipofisária. No caso clínico 2, uma vez que o TSDBD foi inconclusivo, o RCCU tem baixa especificidade e o facto de à ecografia abdominal ter sido observada uma GA normodimensionada suspeitou-se também que a origem do HAC fosse hipofisária. Segundo Nelson e Maggiore (2020a), concentrações de cortisol entre 1 e 1.4 µg/dL no TSDBD suportam HAC se as manifestações clínicas, hemograma, análises bioquímicas, urianálise e RCCU forem consistentes com a doença, o que acontece neste caso. No caso clínico 3, uma vez que não houve supressão no TSDBD e à ecografia abdominal foi observada uma GA de dimensões bastante aumentadas e sugestiva de neoplasia suspeitou-se que a

origem do HAC fosse adrenal. Contudo, para se obter um diagnóstico definitivo em todos os casos, era necessário realizar uma TC ou RM, mas estas não foram realizadas uma vez que não houve autorização por parte dos tutores.

Após o diagnóstico de HAC, as decisões de tratamento são influenciadas por muitos fatores, incluindo a etiologia do HAC, restrições financeiras do tutor, o nível de compromisso envolvido no tratamento e a consideração da relação risco/benefício do tratamento em comparação com as consequências associadas à doença (Lemetayer & Blois, 2018). No caso clínico 1, visto que todos os sinais clínicos apresentados pela doente e os resultados dos exames laboratoriais e imagiológicos eram compatíveis com HAC, o clínico iniciou o tratamento com trilostano. No caso clínico 2, apesar de os exames complementares de diagnóstico realizados não fornecerem um diagnóstico concreto, o clínico decidiu iniciar o tratamento com trilostano uma vez que os sinais clínicos e achados laboratoriais eram compatíveis com HAC. No caso clínico 3, embora haja a presença de um TA, o clínico optou pelo tratamento com trilostano. Esta escolha baseou-se no facto de a doente já ter uma idade avançada e de a adrenalectomia ser uma cirurgia bastante complexa envolvendo um cirurgião experiente nesta técnica e pelas suas várias complicações intra e pós-cirúrgicas inerentes.

De modo a monitorizar o tratamento foi realizado o TeACTH sintética 14 dias após o início do mesmo, no caso clínico 1, e após 2 meses no caso clínico 3 devido a um episódio de gastroenterite. O objetivo deste teste, 14 dias após o início do tratamento, é garantir que não ocorra uma supressão excessiva das concentrações de cortisol (Lemetayer & Blois, 2018). As concentrações ideais de cortisol para um cão que está a fazer tratamento com trilostano é de aproximadamente 1 a 5 µg/dL pré e pós-ACTH, mas uma concentração de cortisol de até aproximadamente 9 µg/dL pós-ACTH é considerada aceitável se o doente estiver bem e se os sinais clínicos de HAC estiverem controlados. Em relação ao ajuste de doses após este controlo, se o cortisol pós-ACTH estiver entre 5 e 9 µg/dL, a dose pode ser mantida se o doente estiver bem clinicamente e se os sinais clínicos de HAC estiverem controlados, mas caso os sinais clínicos não estiverem controlados, deve-se começar a terapia duas vezes ao dia com a mesma dose total (Behrend, 2015). No caso clínico 1, a concentração de cortisol pré e pós-ACTH foi de 9.5 e 8.2 µg/dL, respetivamente, e como os sinais clínicos de PU/PD e polifagia foram diminuindo gradualmente durante esses 14 dias considerou-se que a doente estava a evoluir favoravelmente e como a nível de eletrólitos não houve alterações a dose prescrita foi mantida. No caso clínico 3, a concentração de cortisol pré e pós-ACTH foi de 5.4 e 11.3 µg/dL, respetivamente, o que indica que a dose

inicial de 0.5 mg/Kg BID não foi suficiente para estabilizar a concentração de cortisol nem os sinais clínicos, estando a doente em subdose de trilostano. Uma vez que a frequência da toma já era bidiária, a dose de trilostano foi aumentada para a dose mínima recomendada. Por outro lado, a monitorização no caso clínico 2 foi realizada através da medição da concentração de cortisol antes da primeira toma do dia de trilostano, um mês após o início do tratamento, tendo sido obtida uma concentração de 1.4 µg/dL e como os sinais clínicos de PU/PD e polifagia foram diminuindo manteve-se a dose de trilostano mas com apenas 1 toma diária.

Uma vez que os resultados do TeACTH são amplamente dependentes do tempo entre a última administração de trilostano e a realização do teste e o facto de a ACTH sintética ser mais dispendiosa (Ramsey & Macfarlane, 2017. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017; Boretti *et al.*, 2018), os controlos posteriores dos casos 1 e 3 (assim como a continuação dos controlos do caso 2) foram realizados através da medição da concentração de cortisol antes da toma de trilostano visto que, segundo Ramsey (2019), este método parece ser mais fácil de executar, é menos dispendioso e permite uma melhor correlação com o controlo clínico do que com o TeACTH. Um estudo de Macfarlane *et al.* (2016) mostrou que as concentrações de cortisol pré-trilostano e três horas pós-trilostano foram parâmetros de monitorização muito melhores do que as concentrações de cortisol pós-ACTH, uma vez que permitiram uma melhor diferenciação entre cães com excelente controlo e cães com controlo inadequado.

Outro parâmetro importante na monitorização do tratamento é a medição da concentração dos eletrólitos uma vez que, tanto a hipercalemia como a hiponatremia são comuns, permitindo assim a deteção precoce destas alterações que são consistentes com o início de Hipoaldosteronismo (Lemetayer & Blois, 2018; Nelson & Maggiore, 2020a). Outro dado importante é o rácio Na:K que, se for inferior a 27, permite detetar um possível episódio de HipoA (Midence *et al.*, 2015). No caso clínico 1, no controlo do 1º mês, como a concentração de potássio se encontrava no seu limite superior e o rácio Na:K estava próximo do valor de referência, a frequência da toma de trilostano passou de BID para SID, de modo a evitar HipoA iatrogénico. Dez dias após esta alteração, a concentração de potássio diminuiu (mas permanecendo dentro do IR) e o rácio Na:K aumentou. No controlo do 2º mês, a concentração dos eletrólitos e o rácio Na:K mantiveram-se estáveis com apenas uma toma diária de trilostano. Em relação à concentração de cortisol, esta mudança no tratamento não influenciou a mesma de forma negativa. No último controlo a concentração de cortisol manteve-se dentro do IR, mas ligeiramente superior ao valor

observado no mês anterior, onde a frequência da toma de trilostano era bidiária. No caso clínico 2, no controlo do 1º mês, o cortisol, os eletrólitos e o rácio Na:K encontravam-se dentro dos seus IR e por isso a frequência da toma de trilostano passou de BID para SID. No controlo do 2º mês, verificou-se igualmente uma concentração de cortisol e dos eletrólitos dentro dos seus IR estando a concentração de cortisol ligeiramente superior ao valor observado no mês anterior, onde a frequência da toma de trilostano era bidiária.

No caso clínico 3, como a doente não compareceu às consultas de controlo ao longo de um ano e meio, os sinais clínicos e a concentração de cortisol não estavam controlados e por isso foi necessário ajustar a dose de trilostano. A razão pela qual a concentração de cortisol não se encontrar controlada, para além da falta de controlos, poderá ser o facto de a doente estar em subdose uma vez que o tutor mencionou que estava a administrar apenas 1 comprimido de trilostano 10 mg por toma, que corresponde à dose prescrita aquando do diagnóstico. No 1º controlo após a retoma das consultas, foi necessário realizar 2 medições da concentração de cortisol (com 3 horas de intervalo) uma vez que a concentração em t0 foi de 9.5 µg/dL. Segundo Ramsey e Macfarlane (2017), citado por Pérez-Alenza & Melián (2017), quando o doente se encontra bem, mas apresenta sinais clínicos de HAC e o cortisol pré-trilostano é superior a 5 µg/dL, deve-se realizar uma nova medição do cortisol 3 horas após a toma do trilostano, sendo que, após estas 3 horas, se a concentração for superior a 1.4 µg/dL, a dose de trilostano deve ser aumentada em 20-50%. Neste caso, a concentração de cortisol a t3 foi de 4.1 µg/dL e por este motivo a dose foi aumentada em 40%, fazendo assim uma dose de 0.7 mg/Kg BID, PO. No 2º e 3º controlo, a concentração do cortisol foi medida apenas antes da toma do trilostano uma vez que a mesma foi de 4.5 µg/dL e 4 µg/dL, respetivamente, tendo-se mantido a dose anteriormente prescrita. Segundo Ramsey e Macfarlane (2017), citado por Pérez-Alenza & Melián (2017), quando o doente se encontra bem, sem sinais clínicos e o cortisol pré-trilostano se encontra entre 1.4 e 5 µg/dL, a dose de trilostano deve ser mantida e o doente reavaliado em 3 meses. No 4º controlo, foi necessário realizar também 2 medições da concentração de cortisol (com 3 horas de intervalo) uma vez que a doente voltou a ter sinais clínicos e a concentração em t0 foi de 5.8 µg/dL. Como após as 3 horas a concentração de cortisol foi de 4.2 µg/dL, a dose de trilostano foi aumentada em 30% fazendo assim uma dose de 1 mg/Kg BID, PO. No 5º controlo, a concentração do cortisol foi medida apenas antes da toma do trilostano uma vez que a mesma foi de 4.2 µg/dL, tendo-se mantido a dose anteriormente prescrita durante mais 3 meses. Relativamente a todos os ionogramas realizados, os eletrólitos encontravam-se dentro dos seus IR. As medições da concentração

de cortisol, 3 horas após a toma do trilostano, foram realizadas uma vez que vários estudos, incluindo o de Griebisch *et al.* (2014), verificaram que a concentração mais baixa de cortisol ocorre três horas após a administração de trilostano, permitindo assim um melhor controlo.

Após o início do tratamento com trilostano é expectável que aos 10-14 dias pós-tratamento ocorra uma diminuição da PU/PD e polifagia e aumento do nível de energia; aos 28 dias ocorra normalização da PU/PD e polifagia; aos 3 meses ocorra redução do abdómen pendular e crescimento do pelo; aos 6 meses os sinais clínicos de HAC melhorem significativamente ou se resolvam por completo (Dechra Veterinary Products, 2019). A nível das enzimas hepáticas, estas podem continuar aumentadas em alguns cães após alguns meses de tratamento. Este facto pode ser explicado pela curta duração da atividade do trilostano, no entanto, este curto período de supressão é suficiente para ocorrer uma melhoria do quadro clínico, mas nem sempre resultará em melhorias hematológicas e bioquímicas (Ruckstuhl *et al.*, 2002). No caso clínico 1, observou-se que em 2 semanas de tratamento houve uma diminuição da PU/PD e polifagia e ligeira melhoria a nível do pelo; em 1 mês normalizou a PU/PD, manteve polifagia e o pelo continuou a crescer mais saudável; em 2 meses normalizou a polifagia e o abdómen ficou menos pendular, mantendo ainda a pele fina. Relativamente às enzimas hepáticas, houve uma diminuição gradual da ALP ao longo dos 2 meses de tratamento, estando já perto do IR, e a ALT aumentou ligeiramente no 2º mês de tratamento. No caso clínico 2, observou-se que em 1 mês de tratamento houve uma diminuição tanto da PU/PD como da polifagia e a doente encontrava-se mais ativa; em 2 meses a PU/PD e polifagia normalizaram e já não apresentava abdómen pendular. Em relação ao valor das enzimas hepáticas, não houve uma diminuição das mesmas, mantendo-se a ALP bastante elevada. Caso se com a suplementação hepática administrada os valores destas enzimas não diminuíssem, deve-se considerar a realização de PAAF ou de biópsias hepáticas. No caso clínico 3, devido à ausência de controlos, as melhorias dos sinais clínicos só foram observadas 1 ano e 6 meses após o diagnóstico. Um mês após a retoma dos controlos houve uma diminuição da PU/PD e polifagia; em 3 meses normalizou a PU/PD e polifagia; e em 9 meses o abdómen apresentava-se menos pendular.

O caso clínico 2 foi particularmente desafiante para tentar chegar a um diagnóstico uma vez que a paciente tinha história recorrente de ITU sem sinais clínicos, presença de cristalúria (cristais de estruvite e de oxalato de cálcio), proteinúria e densidade urinária baixa, mas sem sinais de doença renal. Ao juntar a PU/PD, polifagia, abdómen pendular, aumento das transaminases e hipercolesterolemia, o principal diagnóstico diferencial foi

HAC. Outro diagnóstico diferencial que podia justificar a obesidade, letargia e hipercolesterolemia era Hipotireoidismo (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020a) e, por isso, foi realizada a medição da concentração sérica da T4 para descartar a presença de Hipotireoidismo espontâneo ou secundário a HAC, antes de ponderar o TSDBD. A avaliação da função da glândula tireoide em cães com suspeita de hipotireoidismo inclui a medição das concentrações séricas de T4 em conjunto com a concentração sérica da TSH. Uma concentração sérica de T4 dentro do seu IR, intervalo este que depende do laboratório, estabelece uma função normal da glândula tireoide. Caso esta concentração seja duvidosa ou não se encontrar dentro do IR, é necessário realizar testes adicionais da função desta glândula, como a medição da concentração da TSH (Nelson & Maggiore, 2020b). Neste caso, o valor da T4 encontrava-se dentro do IR e os sinais clínicos, como PU/PD, densidade urinária baixa e ITU, não são característicos desta patologia, o que permitiu excluir este diferencial (Behrend, 2015; Nelson & Maggiore, 2020b). Em relação às ITU, estas são comuns em cães com HAC devido ao efeito imunossupressivo do excesso de cortisol, à diminuição das propriedades bactericidas de uma urina com baixa densidade, devido à PU/PD, e à retenção urinária que ocorre principalmente em cães que vivem no interior de casa (Pérez-Alenza & Melián, 2017). As bactérias mais frequentemente isoladas nas ITU são *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterococcus* e *Streptococcus spp* (DiBartola & Westropp, 2020). A ausência de sinais clínicos destas infeções como disúria, hematúria, estrangúria ou polaquiúria, deve-se ao efeito anti-inflamatório dos glucocorticoides (Pérez-Alenza & Melián, 2017; DiBartola & Westropp, 2020). Cerca de 40 a 50% dos casos de HAC podem ainda apresentar cálculos urinários, especialmente cálculos de oxalato ou fosfato de cálcio uma vez que os glucocorticoides têm efeito sobre o metabolismo do cálcio, aumentando assim a excreção renal do mesmo. Outras causas para a formação de urolitíase são as ITU recorrentes e a redução da resistência imunitária do organismo (Leal, 2008, p.63; Leitão, 2011, p.24). Neste caso, o valor do cálcio encontrava-se dentro do IR o que pode sugerir que a urolitíase por oxalato de cálcio se deve à predisposição desta raça para a formação dos mesmos (DiBartola & Westropp, 2020).

Em relação ao prognóstico dos três casos, todas as doentes têm respondido favoravelmente ao tratamento e mantêm uma vida normal.

6. Conclusão

Ao analisar o presente trabalho é possível concluir que o HAC é uma doença que é observada com alguma frequência na prática clínica.

Os sinais clínicos apresentados por animais com HAC são inespecíficos e comuns a muitas outras doenças, contudo, quando o animal apresenta sinais clínicos como PU/PD, polifagia, abdómen pendular e alopecia simétrica a suspeita de HAC é bastante elevada.

Os testes para avaliar a função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal só devem ser realizados quando os sinais clínicos, os achados do exame físico, as alterações clínico-patológicas e a ecografia abdominal fornecem resultados compatíveis com HAC. Por vezes, os resultados dos diferentes testes de diagnóstico realizados no mesmo animal são contraditórios e a decisão de repetir esses testes, posteriormente, ou de iniciar a terapia deverá depender do grau de suspeita do clínico para a doença e sempre após uma revisão cuidadosa da história, achados do exame físico e resultados dos testes analíticos.

A melhoria dos sinais clínicos está relacionada com uma secreção adequadamente controlada de cortisol e isto foi possível observar nos diferentes casos apresentados, o que indica uma boa resposta ao tratamento.

É importante reforçar que o diagnóstico de HAC deve ser realizado em conjunto com todos os dados obtidos na anamnese, análises laboratoriais e dados imagiológicos de modo a se obter um correto diagnóstico e um adequado tratamento.

7. Referências Bibliográficas

- Adler, J., Drobatz, K. & Hess, R. (2007). Abnormalities of Serum Electrolyte Concentrations in Dogs with Hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 21(6): 1168-1173. Acedido em 25/04/2021 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01933.x>
- Arenas, C., Melián, C. & Pérez-Alenza, M. (2014). Long-Term Survival of Dogs with Adrenal-Dependent Hyperadrenocorticism: A Comparison between Mitotane and Twice Daily Trilostane Treatment. *J Vet Intern Med*, 28(2): 473-480. Acedido em 24/06/2021 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.12303>
- Barker, E., Campbell, S., Tebb, A., Neiger, R., Herrtage, M., Reid, S. & Ramsey, I. (2005). A Comparison of the Survival Times of Dogs Treated with Mitotane or Trilostane for Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 19(6): 810-815. Acedido em 24/06/2021 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02769.x>
- Behrend, E. (2015). Canine Hyperadrenocorticism. In E. Feldman, R. Nelson, C. Reusch, J. Scott- Moncrieff & E. Behrend (Eds.), *Canine & Feline Endocrinology* (pp. 377-451). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Behrend, E. (2017). Canine Hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). In D. S. Greco & A. P. Davidson (Eds.), *Small Animal Endocrinology and Reproduction* (pp. 218-239). Iowa, USA: Wiley Blackwell.
- Behrend, E., Kooistra, H., Nelson, R., Reusch, C. & Scott-Moncrieff, J. (2013). Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med*, 27(6): 1292–1304. Acedido em 21/11/2020 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jvim.12192>

- Bennaim, M., Shiel, R., Forde, C. & Mooney, C. (2018). Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med*, 32(3): 967-977. Acedido em 1/12/2020 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.15079>
- Bennaim, M., Shiel, R. & Mooney, C. (2019a). Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *Vet J*, 252: 1-8. Acedido em 1/12/2020 em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023319300772>
- Bennaim, M., Shiel, R. & Mooney, C. (2019b). Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests. *Vet J*, 252: 1-11. Acedido em 1/12/2020 em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023319300784>
- Bento, P., Center, S., Randolph, J., Yeager, A. & Bicalho, R. (2016). Associations between sex, body weight, age, and ultrasonographically determined adrenal gland thickness in dogs with non-adrenal gland illness. *J Am Vet Med Assoc*, 248(6): 652-660. Acedido em 2/02/2021 em <https://avmajournals.avma.org/doi/10.2460/javma.248.6.652>
- 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 Vet Res*, 14(1): 417. Acedido em 4/12/2020 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30591042/>
- Bruyette, D. (2020). Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs and Cats. In D. Bruyette (Ed.), *Clinical Small Animal Internal Medicine* (pp. 49-64). Hoboken, USA: Wiley Blackwell.

- Carotenuto, G., Malerba, E., Dolfini, C., Brugnoli, F., Giannuzzi, P., Semprini, G.,... Fracassi, F. (2019). Cushing's syndrome – an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. *Open Vet J*, 9(1): 27–32. Acedido em 9/02/2021 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500859/>
- Chalus, T., Combes, A., Bedu, A., Pey, P., Daminet, S., Duchateau, L. & Saunders, J. (2012). Ultrasonographic Adrenal Gland Measurements in Healthy Yorkshire Terriers and Labrador Retrievers. *Anat, Histol, Embryol*, 42(1): 57-64. Acedido em 6/02/2021 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0264.2012.01165.x>
- Choi, J., Kim, H. & Yoon, J. (2011). Ultrasonographic Adrenal Gland Measurements in Clinically Normal Small Breed Dogs and Comparison with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *J Vet Med Sci*, 73(8): 985–989. Acedido em 2/02/2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21467755/>
- Clemente, M., De Andrés, P., Arenas, C., Melián, C., Morales, M. & Pérez-Alenza, D. (2007). Comparison of non-selective adrenocorticolysis with mitotane or trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Rec*, 161(24): 805-809. Acedido em 24/06/2021 em <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1136/vr.161.24.805>
- Dechra Veterinary Products. (2019). Hyperadrenocorticism. Acedido em 29/11/2020 em https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:B9GLi4PY_uwJ:https://www.dechra.pt/Files/Images/dechra-website/Superpages/Vetoryl/UK/Product-support-piece.pdf+&cd=1&hl=pt-PT&ct=clnk&gl=pt
- DiBartola, S. & Westropp, J. (2020). Urinary Tract Disorders. In R. Nelson & C. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (pp. 649-739). St. Louis, Missouri: Elsevier.

- Forcada, Y. (2017). Hypoglycemia, Hyperglycemia. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (pp. 771-776). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Frank, L. (2013). Endocrine and Metabolic Diseases. In W. Miller, C. Griffin & K. Campbell (Eds.), *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology* (pp. 501-553). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Gallelli, M., Blatter, M. & Castillo, V. (2010). A comparative study by age and gender of the pituitary adenoma and ACTH and alpha-MSH secretion in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci*, 88(1): 33–40. Acedido em 28/06/2021 em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003452880900160X>
- Greco, D. & Stabenfeldt, G. (2013). The Endocrine System. In B. Klein (Ed.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (pp. 359-373). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Griebisch, C., Lehnert, C., Williams, G., Failing, K. & Neiger, R. (2014). Effect of Trilostane on Hormone and Serum Electrolyte Concentrations in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*, 28(1): 160-165. Acedido em 4/12/2020 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24341822/>
- Hanson, J., Teske, E., Voorhout, G., Galac, S., Kooistra, H. & Meij, B. (2007). Prognostic factors for outcome after transsphenoidal hypophysectomy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Neurosurg*, 107(4): 830–840. Acedido em 24/06/2021 em [https://thejns.org/configurable/content/journals\\$002fj-neurosurg\\$002f107\\$002f4\\$002farticle-p830.xml?t:ac=journals%24002fj-neurosurg%24002f107\\$002f4\\$002farticle-p830.xml](https://thejns.org/configurable/content/journals$002fj-neurosurg$002f107$002f4$002farticle-p830.xml?t:ac=journals%24002fj-neurosurg%24002f107$002f4$002farticle-p830.xml)

- Helm, J., Mclauchlan, G., Boden, L., Frowde, P., Collings, A., Tebb, A., ..., Ramsey, I. (2011). A Comparison of Factors that Influence Survival in Dogs with Adrenal-Dependent Hyperadrenocorticism Treated with Mitotane or Trilostane. *J Vet Intern Med*, 25(2): 251-260. Acedido em 24/06/2021 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1939-1676.2011.0696.x>
- Herrtage, M. & Ramsey, I. (2012). Canine hyperadrenocorticism. In C. Mooney & M. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (pp. 167-189). Gloucester, United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association.
- Hoffman, J., Lourenço, B., Promislow, D. & Creevy, E. (2018). Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *J Small Anim Pract*, 59(11): 681-690. Acedido em 30/06/2021 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jsap.12904>
- Kealy, J., McAllister, H. & Graham, J. (2011). The abdomen. In J. Kealy, H. McAllister & J. Graham (Eds.), *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat* (pp. 23-198). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Kent, M., Bommarito, D., Feldman, E. & Theon, A. (2007). Survival, Neurologic Response, and Prognostic Factors in Dogs with Pituitary Masses Treated with Radiation Therapy and Untreated Dogs. *J Vet Intern Med*, 21(5): 1027-1033. Acedido em 24/06/2021 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03060.x>
- König, H & Liebich, H. (2020). Endocrine glands. In H. König & H. Liebich (Eds.), *Veterinary Anatomy of Domestic Animals - Textbook and Colour Atlas* (pp. 587-596). Stuttgart: Thieme.

- König, H., Mülling, Chr., Seeger, J. & Liebich, H. (2020). Nervous system. *In* H. König & H. Liebich (Eds.), *Veterinary Anatomy of Domestic Animals - Textbook and Colour Atlas* (pp. 515-586). Stuttgart: Thieme.
- Kutsunai, M., Kanemoto, H., Fukushima, K., Fujino, Y., Ohno, K. & Tsujimoto, H. (2014). The association between gall bladder mucocoeles and hyperlipidaemia in dogs: A retrospective case control study. *Vet J*, 199(1): 76-79. Acedido em 30/06/2021 em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023313005339>
- Labelle, P., Kyles, A., Farver, T. & Cock, H. (2004). Indicators of Malignancy of Canine Adrenocortical Tumors: Histopathology and Proliferation Index. *Vet Pathol*, 41(5): 490–497. Acedido em 15/07/2021 em <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1354/vp.41-5-490>
- Lang, J., Schertel, E., Kennedy, S., Wilson, D., Barnhart, M. & Danielson, B. (2011). Elective and Emergency Surgical Management of Adrenal Gland Tumors: 60 Cases (1999–2006). *J Am Anim Hosp Assoc*, 47(6): 428–435. Acedido em 24/06/2021 em <https://meridian.allenpress.com/jaaha/article-abstract/47/6/428/176444/Elective-and-Emergency-Surgical-Management-of>
- Leal, R. (2008). *Abordagem ao Diagnóstico do Hiperadrenocorticismo Canino: a importância dos testes funcionais – Estudo Retrospectivo de 8 Casos Clínicos* (Dissertação de Mestrado), Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Técnica de Lisboa. Disponível em <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/943/1/Abordagem%20ao%20diagn%C3%B3stico%20do%20hiperadrenocorticismo%20canino.pdf>
- Leitão, N. (2011). *Diagnóstico de Hiperadrenocorticismo Canino e Tratamento com Trilostano - Estudo Retrospectivo de 20 Casos Clínicos* (Dissertação de Mestrado), Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Técnica de Lisboa. Disponível em <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/3546/1/Diagnostico%20de%20hiperadrenocorticismo%20canino%20e%20tratamento%20com%20trilostano.pdf>

- Lemetayer, J. & Blois, S. (2018). Update on the Use of Trilostane in dogs. *Can Vet J*, 59(4): 397–407. Acedido em 2/02/2021 em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5855282/>
- Lottati, M. (2020). Neuroendocrinology. In D. Bruyette (Ed.), *Clinical Small Animal Internal Medicine* (pp. 35-42). Hoboken, USA: Wiley Blackwell.
- Lottati, M. & Bruyette, D. (2018). Outcomes of the addition of pasireotide to traditional adrenal-directed treatment for dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism secondary to macroadenoma: 9 cases (2013–2015). *J Am Vet Med Assoc*, 252(11): 1403-1408. Acedido em 28/06/2021 em <https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.252.11.1403>
- Macfarlane, L., Parkin, T. & Ramsey, I. (2016). Pre-trilostane and three-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs. *Vet Rec*, 179(23): 597. Acedido em 4/12/2020 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27803375/>
- Maher, E. & McNiel, E. (1997). Pheochromocytoma in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27(2): 359-380. Acedido em 15/07/2021 em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0195561697500374>
- Massari, F., Nicoli, S., Romanelli, G., Buracco, P. & Zini, E. (2011). Adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumors: 52 cases (2002–2008). *J Am Vet Med Assoc*, 239(2): 216-221. Acedido em 24/06/2021 em <https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.239.2.216>
- Mescher, A. (2016). Endocrine Glands. In A. Mescher (Ed.), *Junqueira's Basic Histology - Text and Atlas* (pp. 413-438). New York: McGraw-Hill Education.

- Miceli, D., Pignataro, O. & Castillo, V. (2017). Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. *Res Vet Sci*, 115: 425-431. Acedido em 30/06/2021 em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034528816302302>
- Moura, F. (2015). *Hiperadrenocorticismo Canino: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica* (Dissertação de Mestrado), Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Disponível em https://recil.grupolusofona.pt/bitstream/10437/6791/1/Filipa%20Moura%2014.04.15%20revJR_FINAL.pdf
- Nelson, R. & Maggiore, A. (2020a). Disorders of the Adrenal Gland. In R. Nelson & C. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (pp. 857- 897). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Nelson, R. & Maggiore, A. (2020b). Disorders of the Thyroid Gland. In R. Nelson & C. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (pp. 767-805). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Nyland, T., Neelis, D. & Mattoon, J. (2015a). Adrenal Glands. In J. Mattoon & T. Nyland (Eds.), *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (pp. 564-579). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Nyland, T., Larson, M. & Mattoon, J. (2015b). Liver. In J. Mattoon & T. Nyland (Eds.), *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (pp. 355-399). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- O'Neill, D., Scudder, C., Faire, J., Church, D., McGreevy, P., Thomson, P. & Brodbelt, D. (2016). Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *J Small Anim Pract*, 57(7): 365-373. Acedido em 28/06/2021 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jsap.12523>

- Pérez-Alenza, D. & Melián, C. (2017). Hyperadrenocorticism in Dogs. In S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (pp. 4345-4389). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Pollard, R. & Phillips, K. (2017). Diagnostic imaging of the urinary tract. In J. Elliott, G. Grauer & J. Westropp (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (pp. 84-115). Gloucester, United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association.
- Ramsey, I. (2019). Monitoring treatment in canine hyperadrenocorticism. In *BSAVA Congress Proceedings 2019*. Birmingham, 4-7 de abril. pp. 85-86. Disponível em <https://www.bsavalibrary.com/content/chapter/10.22233/9781910443699.ch012sec4#>
- Ruckstuhl, N., Burkhardt, W., Hofer-Inteeworn, N., Riond, B., Rast, I., Hofmann-Lehmann, R., ..., Boretti, F. (2015). Cortisol Response in Healthy and Diseased Dogs after Stimulation with a Depot Formulation of Synthetic ACTH. *J Vet Intern Med*, 29(6): 1541-1546. Acedido em 30/01/2021 em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.13641>
- Ruckstuhl, N., Nett, C. & Reusch, C. (2002). Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Am J Vet Res*, 63(4): 506-512. Acedido em 16/07/2021 em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11939311/>
- Schwartz, P., Kovak, J., Koprowski, A., Ludwig, L., Monette, S. & Bergman, P. (2008). Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999–2005). *J Am Vet Med Assoc*, 232(1): 77-84. Acedido em 24/06/2021 em <https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.232.1.77>

Anexos

Anexo I – Introdução

Tabela I – Efeitos dos glucocorticoides nos diferentes sistemas (Adaptado de Herrtage & Ramsey, 2012)	
Sistema	Efeito
Fígado	- Aumento da gluconeogénese - Aumento do armazenamento de glicogénio
Músculo	Aumento do catabolismo de proteínas – perda de massa muscular e fraqueza
Osso	Osteopenia associada ao aumento do catabolismo proteico e balanço de cálcio negativo
Pele	Aumento do catabolismo proteico - pele fina, má cicatrização de feridas
Sangue	- Eritrocitose - Diminuição dos linfócitos circulantes - Diminuição dos eosinófilos circulantes - Aumento dos neutrófilos circulantes
Rim	- Aumento da taxa de filtração glomerular e interferência na libertação ou ação da vasopressina (poliúria) - Aumento da excreção de cálcio
Sistema Imunitário	- Resposta inflamatória diminuída - Resposta imunológica reduzida
Tecido Adiposo	- Aumento da lipólise - Redistribuição dos depósitos de gordura
Hipófise e Hipotálamo	Supressão da secreção de ACTH e CRH

Tabela II – Interpretação clínica dos resultados obtidos no TSDBD (Adaptado de Behrend, 2015 e Nelson & Maggiore, 2020a)

Concentração de cortisol 4 horas após administração de dexametasona	Concentração de cortisol 8 horas após administração de dexametasona	Interpretação
-----	< 1 µg/dL	Normal em cães saudáveis
-----	1-1.4 µg/dL	Inconclusivo
< 1.4 µg/dL e/ou < 50% do valor em t0	> 1.4 µg/dL	HAC-HD
----	> 1.4 µg/dL e < 50% do valor em t0	HAC-HD
> 1.4 µg/dL e/ou > 50% do valor em t0	> 1.4 µg/dL e > 50% do valor em t0	HAC-HD ou HAC-AD

HAC-HD: Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente; HAC-AD: Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente

Tabela III – Interpretação clínica dos resultados obtidos no TeACTH (Adaptado de Behrend, 2015 e Nelson & Maggiore, 2020a)

Concentração plasmática do Cortisol após a administração de ACTH sintética	Interpretação
Inferior a 6 µg/dL	Sugestivo de HAC iatrogénico ou de hipoadrenocorticismo espontâneo
Entre 6 e 18 µg/dL	Valores normais
Entre 18 e 24 µg/dL	Inconclusivo para HAC
Superior a 24 µg/dL	Sugestivo de HAC

HAC - Hiperadrenocorticismo

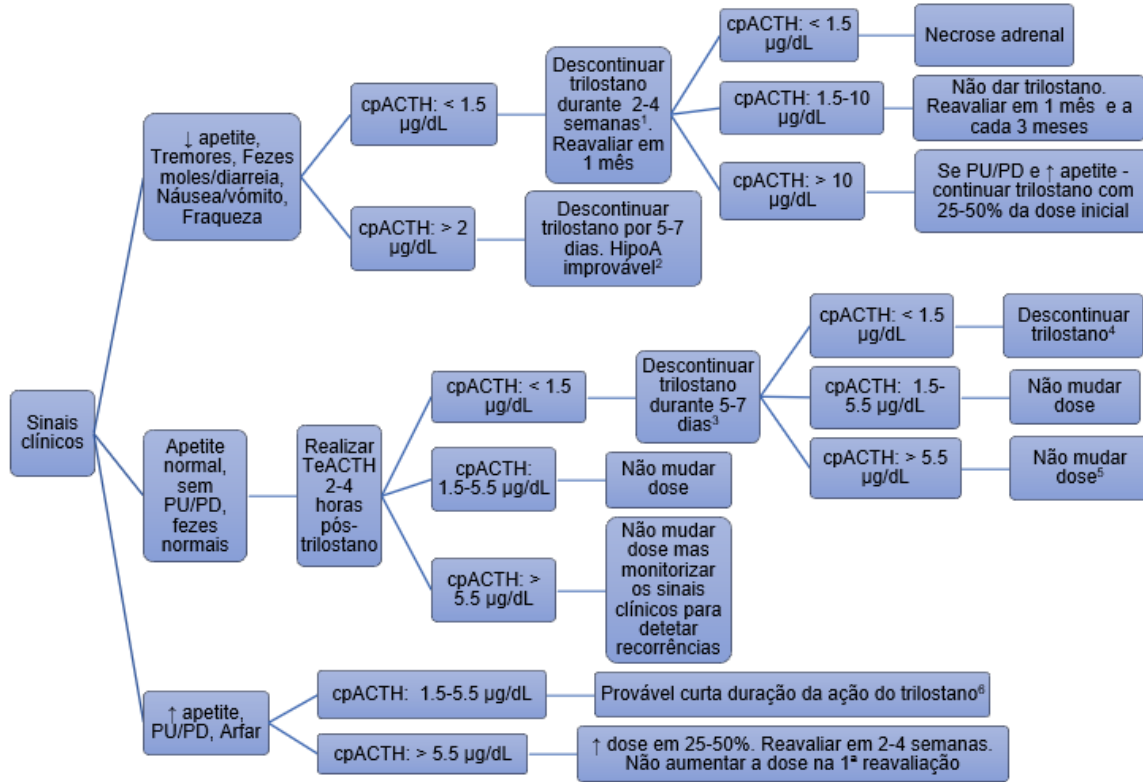


Figura I - Algoritmo da interpretação do teste de estimulação com ACTH (Adaptado de Ramsey & Macfarlane, 2017. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). Legenda: ↓ - Diminuição; ↑ - Aumento; cpACTH – Cortisol pós-ACTH; HipoA – Hipoadrenocorticismo; PU/PD – Poliúria/Polidipsia; TeACTH – Teste de estimulação com ACTH; ¹ Se azotémia ou hipercalémia presente administrar por via IV NaCl 0.9% e glucocorticoides; ² Pesquisar outras doenças e/ou complicações; ³ Reiniciar trilostano com 25-50% da dose inicial e reavaliar em 2-4 semanas; ⁴ e reavaliar em 1 mês e depois a cada 3 meses; ⁵ mas monitorizar os sinais clínicos para detetar recorrências; ⁶ Realizar o TeACTH ou a medição do RCCU antes da administração do trilostano ou aumentar a frequência de administração do trilostano com a mesma dose diária dividida. Reavaliar em 2-4 semanas.

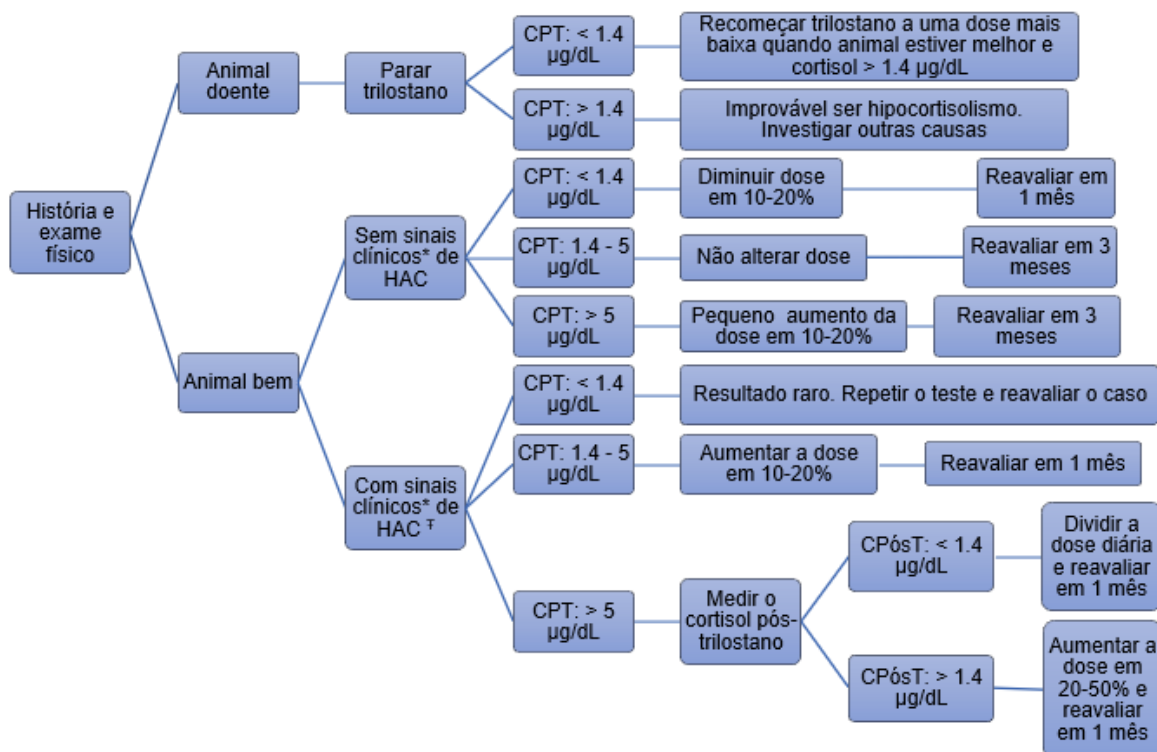


Figura II - Algoritmo da interpretação da medição da concentração do cortisol antes e após administração de trilostano (Adaptado de Ramsey & Macfarlane, 2017. Citado por Pérez-Alenza & Melián, 2017). Legenda: CPT – Cortisol pré-trilostano; CPósT – Cortisol pós-trilostano; * PU/PD devem resolver 1 mês após o início da dose correta; alopecia pode demorar 3 a 4 meses; † Tirar uma amostra de sangue 3 horas após a administração de trilostano e medir a concentração de cortisol

Anexo II – Caso Clínico 1

Tabela IV. Hemograma realizado na 1ª consulta			
Parâmetro	Valor	Intervalo de Referência	Unidades
Leucócitos	14.40	6.0 – 17.0	10 ⁹ /L
Neutrófilos absolutos	10.11	3.62 – 12.3	10 ⁹ /L
Linfócitos absolutos	0.69 L	0.8 – 4.9	10 ⁹ /L
Monócitos absolutos	0.88	0.1 – 1.9	10 ⁹ /L
Eosinófilos absolutos	0.04	0.04 – 1.6	10 ⁹ /L
Basófilos absolutos	0.04	0.0 – 0.12	10 ⁹ /L
Eritrócitos	7.46	5.10 – 8.50	10 ¹² /L
Hemoglobina	18.2	11.0 – 19.0	g/dL
Hematócrito	49.2	33.0 – 56.0	%
Volume Corpuscular Médio (MCV)	66.0	60.0 – 76.0	fL
Hemoglobina Corpuscular Média (MCH)	24.4	20.0 – 27.0	pg
Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (MCHC)	370	300.0 – 380.0	g/L
Distribuição dos eritrócitos (RDW)	14.2	12.5 – 17.2	%
Plaquetas	312	117 – 490	10 ⁹ /L
Volume Plaquetário Médio (MPV)	9.3	8.0 – 14.1	fL

L - Valor abaixo do intervalo de referência (low)

Tabela V. Análises bioquímicas realizadas ao longo das consultas

Parâmetros	Resultados			Intervalo de referência	Unidades
	A	B	C		
BUN	14.7	29.7	19.1	9.2 – 29.2	mg/dL
Glucose	131 H	143 H	119	75 – 128	mg/dL
ALP	330 H	125 H	86 H	13 – 83	U/L
ALT	42	76	82 H	17 – 78	U/L
Proteínas Totais	6.7	6.6	6.1	5.0 – 7.2	g/L
Creatinina	0.4	0.71	0.53	< 10 Kg: 0.40 - 1.40; 10-20kg: 0.8-1.4; >20kg: 0.7-1.6	mg/dL
Albuminas	2.9	3.6	3.2	2.6 – 4.0	g/dL
Globulinas	3.8	3	2.9	1.6 – 3.7	g/dL

Tabela VI. Ionogramas realizados ao longo das consultas

Parâmetros	Resultados				Intervalo de referência	Unidades
	A	B	C	D		
Sódio	149	142	142	144	141 – 152	mEq/L
Potássio	4	5	4.4	4.6	3.8 – 5	mEq/L
Cloro	117	102	111	111	102 – 117	mEq/L
Na:K	37.25	28.4	32.2	31.30	> 27 *	-----

* Valor estipulado para descartar Hipoadrenocorticismismo uma vez que 27 é o 'cutoff' sugerido para deteção do mesmo (Adler *et al.*, 2007)

H - Valor acima do intervalo de referência (high)

Anexo III – Caso Clínico 2

Tabela VII – A. Resultados das urianálises realizadas ao longo das consultas			
A	Análise macroscópica		
	Colheita		Cistocentese
	Cor		Amarela
	Turbidez		Ligeira
	Tira de urina		
	Parâmetro	Valor	Intervalo de referência
	Leucócitos	500	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Urobilinogénio	0.2 mg/mL	Negativo
	Proteína	+1	Negativo
	pH	8	5 – 8.5
	Sangue	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Corpos cetónicos	Negativo	Negativo
	Glicose	Negativo	Negativo
	Refratómetro		
	Densidade urinária	1.020	> 1.035

Tabela VII – B. Resultados das urianálises realizadas ao longo das consultas

B	Análise macroscópica		
	Colheita		Cistocentese
	Cor		Amarela
	Turbidez		Ligeira
	Tira de urina		
	Parâmetro	Valor	Intervalo de referência
	Leucócitos	500	Negativo
	Nitritos	Negativo	Negativo
	Urobilinogénio	0.2 mg/mL	Negativo
	Proteína	+1	Negativo
	pH	5	5 – 8.5
	Sangue	Negativo	Negativo
	Bilirrubina	Negativo	Negativo
	Corpos cetónicos	Negativo	Negativo
	Glicose	Negativo	Negativo
	Refratómetro		
	Densidade urinária	1.023	> 1.035

Tabela VIII. Resultados dos TSA realizados ao longo das consultas

Antibióticos	Resultado		
	A	B	C
Amicacina	Sensível	Sensível	Sensível
Amoxicilina	Sensível	Sensível	Sensível
Amoxicilina/Ácido Clavulânico	Sensível	Sensível	Sensível
Cefoxitina	Sensível	Sensível	Sensível
Clindamicina	Sensível	Sensível	Sensível
Cloranfenicol	Sensível	Sensível	Sensível
Enrofloxacina	Sensível	Sensível	Sensível
Eritromicina	Sensível	Sensível	Sensível
Gentamicina	Sensível	Sensível	Sensível
Nitrofurantoína	Sensível	Sensível	Sensível
Penicilina	Sensível	Sensível	Sensível
Tetraciclina	Sensível	Sensível	Sensível
Trimetropim/Sulfametoxazol	Sensível	Sensível	Sensível

Tabela IX. Resultados dos hemogramas realizados ao longo das consultas				
Parâmetro	Resultados		Intervalo de Referência	Unidades
	A	B		
Leucócitos	7.46	6.43	6.0 – 17.0	10 ⁹ /L
Neutrófilos absolutos	5.53	4.7	3.62 – 12.3	10 ⁹ /L
Linfócitos absolutos	1.29	1.34	0.8 – 4.9	10 ⁹ /L
Monócitos absolutos	0.33	0.17	0.1 – 1.9	10 ⁹ /L
Eosinófilos absolutos	0.30	0.21	0.04 – 1.6	10 ⁹ /L
Basófilos absolutos	0.01	0.01	0.0 – 0.12	10 ⁹ /L
Eritrócitos	8.38	8.58	5.10 – 8.50	10 ¹² /L
Hemoglobina	19	18.8	11.0 – 19.0	g/dL
Hematócrito	52.9	54.4	33.0 – 56.0	%
MCV	63.1	63.4	60.0 – 76.0	fL
MCH	23.8	21.9	20.0 – 27.0	pg
MCHC	377	346	300.0 – 380.0	g/L
RDW	14.5	13.4	12.5 – 17.2	%
Plaquetas	346	361	117 – 490	10 ⁹ /L
MPV	9.2	9.4	8.0 – 14.1	fL

Tabela X. Análises bioquímicas realizadas ao longo das consultas

Parâmetros	Resultados		Intervalo de referência	Unidades
	A	B		
BUN	6 L	6.3 L	9.2 – 29.2	mg/dL
Glucose	110	96	75 – 128	mg/dL
ALP	> 1183 H	> 1183 H	13 – 83	U/L
ALT	244 H	276 H	17 – 78	U/L
Proteínas Totais	7.5 H	6.6	5.0 – 7.2	g/L
Creatinina	0.54	0.53	< 10 Kg: 0.40 - 1.40; 10-20kg: 0.8-1.4; >20kg: 0.7-1.6	mg/dL
Albuminas	4.3 H	3.5	2.6 – 4.0	g/dL
Globulinas	3.2	3.1	1.6 – 3.7	g/dL
Colesterol	442 H	-----	125 – 300	mg/dL
Cálcio	12	-----	9.3 – 12.1	mg/dL
Bilirrubina total	0.3	-----	0.1 – 0.5	mg/dL

H - Valor acima do intervalo de referência (high); L - valor abaixo do intervalo de referência (low)

Tabela XI. Resultados do RCCU

	Concentração de cortisol na urina	Concentração de creatinina na urina	RCCU	Intervalo de Referência
Urina dia 1	38.38 µg/dL	30.81 mg/dL	125x10 ⁻⁶	→ 10x10 ⁻⁶ - 100x10 ⁻⁶ : sugestivo de HAC e deverá ser confirmado com outras análises
Urina dia 2	35.21 µg/dL	71.71 mg/dL	49.1x10 ⁻⁶	
Urina dia 3	54.45 µg/dL	58.15 mg/dL	93.6x10 ⁻⁶	→ > 100x10 ⁻⁶ : altamente sugestivo de HAC

Tabela XII. Resultados dos ionogramas realizados ao longo das consultas				
Parâmetro	Resultados		Intervalo de referência	Unidades
	A	B		
Sódio	143	143	141-152	mEq/L
Potássio	4.7	4.2	3,8-5	mEq/L
Cloro	103	109	102-117	mEq/L
Na:K	30	34	> 27 *	-----

* Valor estipulado para descartar Hipoadrenocorticismismo uma vez que 27 é o 'cutoff' sugerido para detecção do mesmo (Adler *et al.*, 2007)

Anexo IV – Caso Clínico 3

Tabela XIII. Resultados dos hemogramas realizados ao longo das consultas				
Parâmetro	Resultados		Intervalo de Referência	Unidades
	A	B		
Leucócitos	9.49	11.26	6.0 – 17.0	10 ⁹ /L
Neutrófilos absolutos	7.38	7.77	3.62 – 12.3	10 ⁹ /L
Linfócitos absolutos	1.45	2.83	0.8 – 4.9	10 ⁹ /L
Monócitos absolutos	0.37	0.36	0.1 – 1.9	10 ⁹ /L
Eosinófilos absolutos	0.29	0.30	0.04 – 1.6	10 ⁹ /L
Basófilos absolutos	0.00	0.00	0.0 – 0.12	10 ⁹ /L
Eritrócitos	8.07	7.52	5.10 – 8.50	10 ¹² /L
Hemoglobina	19.7 H	18.5	11.0 – 19.0	g/dL
Hematócrito	56.5 H	48.9	33.0 – 56.0	%
MCV	70	65.1	60.0 – 76.0	fL
MCH	24.4	24.6	20.0 – 27.0	pg
MCHC	349	378	300.0 – 380.0	g/L
RDW	14.9	14.7	12.5 – 17.2	%
Plaquetas	142	364	117 – 490	10 ⁹ /L
MPV	9.7	9.4	8.0 – 14.1	fL

H - Valor acima do intervalo de referência (high)

Tabela XIV. Análises bioquímicas realizadas ao longo das consultas

Parâmetros	Resultados		Intervalo de referência	Unidades
	A	B		
BUN	28	29	9.2 – 29.2	mg/dL
Glucose	106	117	75 – 128	mg/dL
ALP	195 H	99 H	13 – 83	U/L
ALT	67	133 H	17 – 78	U/L
Proteínas Totais	6.4	6.9	5.0 – 7.2	g/L
Creatinina	1.5	0.90	< 10 Kg: 0.40 - 1.40; 10-20kg: 0.8-1.4; >20kg: 0.7-1.6	mg/dL
Albuminas	3.1	4	2.6 – 4.0	g/dL
Globulinas	3.3	2.9	1.6 – 3.7	g/dL

H - Valor acima do intervalo de referência (high)

Tabela XV. Resultados da urianálise

Análise macroscópica		
Colheita	Cistocentese	
Cor	Amarela	
Turbidez	Ligeira	
Tira de urina		
Parâmetro	Valor	Intervalo de referência
Leucócitos	Negativo	Negativo
Nitritos	Negativo	Negativo
Urobilinogénio	Negativo	Negativo
Proteína	Negativo	Negativo
pH	6.5	5 – 8.5
Sangue	Negativo	Negativo
Bilirrubina	Negativo	Negativo
Corpos cetónicos	Negativo	Negativo
Glicose	Negativo	Negativo
Refratómetro		
Densidade urinária	1.010	> 1.035

Tabela XVI. Resultados dos ionogramas realizados ao longo das consultas					
Parâmetro	Resultados			Intervalo de referência	Unidades
	A	B	C		
Sódio	141	148	147	141-152	mEq/L
Potássio	3.8	4.6	4.8	3,8-5	mEq/L
Cloro	107	104	107	102-117	mEq/L
Na:K	37.1	32	30	> 27 *	-----

* Valor estipulado para descartar Hipoadrenocorticismismo uma vez que 27 é o 'cutoff' sugerido para deteção do mesmo (Adler *et al.*, 2007)