

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

Vinícius Souza Hasen

**SÍNDROME DE CUSHING SUBDIAGNOSTICADA EM CÃO – RELATO DE CASO**

Belo Horizonte, 2025

Vinícius Souza Hasen

## **SÍNDROME DE CUSHING SUBDIAGNOSTICADA EM CÃO – RELATO DE CASO**

Monografia de especialização apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialização em Residência Multiprofissional da Saúde na área de Clínica Médica de Pequenos Animais

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Duarte de Oliveira

Belo Horizonte, 2025

H348s Hasen, Vinícius Souza, 1999-  
Síndrome de Cushing Subdiagnosticada em cão – Relato de cão/ Vinícius  
Souza Hasen.- 2025.  
39 f. il.

Orientador: Luiz Eduardo Duarte de Oliveira  
Monografia apresentada à Escola de Medicina Veterinária da UFMG, como  
requisito parcial para obtenção do título Especialista - Residência em Medicina  
Veterinária.

Referências bibliográficas: f. 36 – 39.

1. Cão - Doenças - Teses – 2. Endocrinologia - Teses – 3. Veterinária – Teses  
- I. Oliveira, Luiz Eduardo Duarte de - II. Universidade Federal de Minas Gerais,  
Escola de Veterinária - III. Título.

CDD – 636.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569  
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.

ATA DE DEFESA DE TCR DE VINÍCIUS SOUZA HASEN

Às 14:00 horas do dia 18 / 11 / 22, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

"Síndrome de Cushing subdiagnosticada em cão: relato de caso"

\_\_\_\_\_, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em Residência em Clínica Médica de Pequenos Animais.

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, Prof. Luiz Eduardo Duarte de Oliveira, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. <u>Luiz Eduardo Duarte de Oliveira</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Ana Letícia Ferreira Bicalho</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Flaviani Emilia dos Santos</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a):  Aprovado

Reprovado  
Nota: 100

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar 3 volumes encadernados da versão final do TCR, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca, Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, 18 de Novembro de 2022.

Assinatura dos membros da Banca:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**(Este documento não terá validade sem assinatura e carimbo do Coordenador e não poderá conter rasuras)**

## **SÍNDROME DE CUSHING SUBDIAGNOSTICADA EM CÃO – RELATO DE CASO**

### **RESUMO**

A Síndrome de Cushing é uma endocrinopatia causada pelo excesso crônico da atividade de glicocorticoides. A doença pode se apresentar na forma típica, caracterizada pelo aumento do cortisol detectado em testes diagnósticos clássicos, ou atípica, quando há produção excessiva de esteroides intermediários, como o 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), mesmo com resultados normais para o cortisol. Recentemente, o termo “subdiagnosticada” tem sido utilizado para esses casos atípicos. O diagnóstico representa um desafio, exigindo interpretação clínica e a realização de exames complementares para confirmação da doença. O objetivo do presente trabalho é relatar o caso de uma cadela da raça golden retriever, com quadro compatível com Cushing, diagnosticado por meio da dosagem sérica de 17-OHP. O caso discute as dificuldades diagnósticas e o manejo terapêutico em pacientes com manifestações clínicas compatíveis, mas resultados laboratoriais inconclusivos, reforçando a importância de uma abordagem ampla e individualizada para o diagnóstico e acompanhamento da doença.

**Palavras-chave:** subdiagnosticada; cushing; 17-OHP; trilostano.

## **SUBDIAGNOSTIC CUSHING'S SYNDROME IN A DOG – CASE REPORT**

### **ABSTRACT**

Cushing's Syndrome is an endocrinopathy caused by the chronic excess of glucocorticoid activity. The disease can present in its typical form, characterized by increased cortisol detected in classic diagnostic tests, or its atypical form, where there is excessive production of intermediate steroids, such as 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), even with normal cortisol results. Recently, the term "subdiagnostic" has been used for these atypical cases. Diagnosis represents a challenge, requiring clinical interpretation and the performance of complementary tests to confirm the disease. The objective of this study is to report the case of a female Golden Retriever with clinical signs compatible with Cushing's, diagnosed through serum dosage of 17-OHP. The case discusses diagnostic difficulties and therapeutic management in patients with compatible clinical manifestations but inconclusive laboratory results, reinforcing the importance of a broad and individualized approach for the diagnosis and monitoring of the disease.

**Keywords:** subdiagnostic; cushing; 17-OHP; trilostane.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Imagens da microscopia do fígado com degeneração glicogênica difusa acentuada, com bilestase. A e B) Degeneração glicogênica hepatocelular demonstrando arquitetura hepática preservada. (H&E). Os hepatócitos estão difusa e moderadamente aumentados de volume, com o citoplasma moderadamente granular, por diversas vezes com pigmento acobreado (bilirrubina) e o núcleo predominantemente central; contendo pleomorfismo nuclear discreto, com raras células binucleadas..... **23**

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Análise comparativa das variáveis bioquímicas de paciente com Síndrome de Cushing realizadas ao longo do estudo em amostras sanguíneas coletadas no HV-UFGM .....	<b>35</b>
---	-----------

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH Hormônio adrenocorticotrófico

ADH Hormônio antidiurético

ALT Alanina aminotransferase

BID bis in die - Duas vezes ao dia cm centímetros

CPK Creatinofosfoquinase

CRH Hormônio liberador de corticotropina

DRC Doença renal crônica

FA Fosfatase alcalina

FAT Tumores adrenocorticais funcionais

g/dL Grama por decilitro

GGT Gama-Glutamil Transferase

H&E Hematoxilina e Eosina

HV – UFMG Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais

IgG Imunoglobulina G

kg Quilogramas

µg/kg Microgramas por quilo

mcg/dL ou µg/dL Microgramas por decilitro mg Miligrama

ng/dL Nanogramas por decilitro nmol/L Nanomoles por litro

PCR Reação de polimerase em cadeia

RCCU Relação cortisol-creatinina urinária

RM Ressonância Magnética

RPCU Relação proteína/creatinina urinária

SID semel in die - Uma vez ao dia

TC Tomografia computadorizada T4 Tiroxina

U/L Unidade por litro

17-OHP 17-alfa-hidroxiprogesterona

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	10
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
	2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA GLÂNDULA ADRENAL.....	12
	2.2 INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA.....	13
	2.3 ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA .....	13
	2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	15
	2.5 DIAGNÓSTICO .....	16
	2.6 TRATAMENTO.....	19
3.	RELATO DE CASO .....	21
4.	DISCUSSÃO.....	26
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	34
6.	REFERÊNCIAS .....	36

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing é caracterizada como um termo que engloba um conjunto de manifestações clínicas causadas pelo excesso crônico de atividade dos glicocorticoides, seja por hormônios endógenos ou exógenos, podendo resultar em manifestações clínicas variadas em cães (BEHREND et al., 2014). A Sociedade Europeia de Endocrinologia Veterinária (ESVE) elaborou critérios, de acordo com a Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE), que ressaltam que os termos “Síndrome de Cushing” ou “Hiperadrenocorticismo” não devem ser utilizados como sinônimos, uma vez que nem todos os casos de hiperatividade adrenal ou excesso de cortisol levam obrigatoriamente à manifestação clínica da síndrome, sendo assim, o uso do termo hiperadrenocorticismo deve ser descontinuado.

Tradicionalmente, a doença em cães apresenta-se de forma hipófise-dependente, adrenal-dependente ou iatrogênica, sendo diagnosticada principalmente por testes dinâmicos, como o teste de supressão com baixa dose de dexametasona e o teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (GRECO et al., 2024). No entanto, alguns cães podem apresentar sinais clínicos sugestivos da síndrome, mas resultados dos testes dinâmicos da função hipófise-adrenal normais, configurando um caso subdiagnosticado, novo termo este empregado pela ALIVE, substituindo casos “atípicos”.

As manifestações clínicas mais comuns da síndrome incluem polifagia, polidipsia, poliúria, fraqueza muscular, letargia, abaulamento abdominal, ofegância, alopecia simétrica bilateral, alterações cutâneas e dermatopatias secundárias (GRIEBSCH, 2018). Entre as complicações associadas, destacam-se hipertensão sistêmica, diabetes mellitus, infecções secundárias, alterações hepáticas e pancreáticas (BEHREND et al., 2014). Como diagnósticos diferenciais, deve-se considerar doenças que cursam com sinais semelhantes, como diabetes, hipotireoidismo, hepatopatias crônicas, obesidade, infecções crônicas e neoplasias endócrinas (BEHREND et al., 2014; GRECO et al., 2024), sendo essencial a avaliação laboratorial para interpretação e diagnóstico preciso.

O presente estudo tem como objetivo relatar um caso de Síndrome de Cushing subdiagnosticada em uma cadela da raça golden retriever, destacando a importância

de considerar estes casos da doença em pacientes com sinais clínicos sugestivos, mesmo quando os testes hormonais tradicionais são normais, evidenciando o papel da dosagem de 17-OHP no diagnóstico e na condução terapêutica.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA GLÂNDULA ADRENAL

As glândulas adrenais são órgãos endócrinos pares localizadas craniomediais aos rins, essenciais para a manutenção da homeostase e resposta ao estresse (HERRTAGE & RAMSEY, 2015). Cada glândula é constituída por duas porções distintas: o córtex, responsável pela produção de hormônios esteroides; e a medula, produtora de catecolaminas, incluindo adrenalina e noradrenalina, fundamentais para respostas rápidas ao estresse (DE MARCO, 2015; BEHREND et al., 2014).

O córtex é subdividido em três zonas: glomerulosa, fasciculada e a reticulada. A zona glomerulosa secreta mineralocorticoides, principalmente a aldosterona, regulando o balanço hidroeletrolítico por meio do sistema renina-angiotensina e das concentrações séricas de potássio, enquanto sua atividade em relação ao ACTH é mínima. A zona fasciculada é responsável pela síntese de glicocorticoides, principalmente cortisol, mediada pelo ACTH e por enzimas do citocromo P450, enquanto a zona reticulada produz andrógenos, que podem ser convertidos em hormônios sexuais periféricos. Apenas as zonas fasciculada e reticulada possuem atividade da enzima 17-alfa-hidroxilase, permitindo a produção de precursores como 17-alfa-hidroxipregnenolona e 17-alfa-hidroxiprogesterona, essenciais para a síntese de cortisol e andrógenos (DE MARCO, 2015; ALENZA & MELIÁN, 2017).

A secreção de cortisol é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O hormônio liberador de corticotropina (CRH), secretado pelo núcleo paraventricular do hipotálamo, estimula a hipófise anterior a liberar ACTH, que atua sobre as zonas fasciculada e reticulada, promovendo a produção e secreção de cortisol e, em menor grau, de andrógenos (DE MARCO, 2015). O eixo é comandado por um mecanismo de *feedback* negativo: o cortisol inibe a produção de CRH e ACTH, modulando sua própria concentração plasmática (HERRTAGE & RAMSEY, 2015; BEHREND et al., 2014). Em condições patológicas, como neoplasias corticotróficas, o *feedback* pode ser parcialmente perdido, gerando secreção autônoma de ACTH e aumento crônico dos níveis de cortisol (BEHREND et al., 2014; DE MARCO, 2015). Ainda, as secreções de CRH e ACTH ocorrem de forma pulsátil, resultando em flutuações diárias de cortisol que não seguem um ritmo circadiano bem definido nos cães, diferentemente dos humanos (HERRTAGE & RAMSEY, 2015).

## 2.2 INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

O reconhecimento da Síndrome de Cushing em cães remonta a 1939, e atualmente a doença é considerada uma das endocrinopatias mais frequentemente diagnosticadas nessa espécie. A incidência em cães supera significativamente a observada em seres humanos, sendo estimada em 1 a 2 casos para cada 1000 cães por ano, enquanto nos humanos a estimativa é de 1,2 a 2,4 casos novos para cada 1.000.000 de pessoas por ano (DE MARCO, 2015). Embora rara, a doença também pode acometer outras espécies, como felinos e equinos (GRECO, 2012).

A doença ocorre predominantemente em cães de meia-idade a idosos, sendo que a idade ao diagnóstico varia de 6 meses a 20 anos, com média de 11 anos. Mais de 75% dos cães com hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente (HACHD) e 90% dos cães com tumores adrenocorticais funcionais (FAT) possuem idade superior a 9 anos no momento do diagnóstico e pesam menos de 20 quilos (ALENZA & MELIÁN, 2017; BEHREND et al., 2013). As raças mais predispostas são Poodle, Shih Tzu, Dachshund, Beagle, Terrier Brasileiro, Yorkshire Terrier, Scottish Terrier, Boston Terrier, Labrador Retriever, Boxer e Pastor Alemão. Destaca-se que a raça Poodle apresenta maior frequência de acordo com estudos epidemiológicos, correspondendo a cerca de 60% dos casos avaliados (DE MARCO, 2015; CAROTENUTO et al., 2019). As fêmeas apresentam maior predominância nos casos (ALENZA & MELIÁN, 2017). Diferentemente da doença HACHD, mais de 50% dos cães com hiperadrenocorticismismo adrenal-dependente (HACAD) pesam mais de 20 quilos no momento do diagnóstico (ALENZA & MELIÁN, 2017).

## 2.3 ETIOLOGIA E FISIOPATOGENIA

A síndrome em cães pode ser classificada como espontânea ou iatrogênica, sendo a primeira subdividida em dependente ou independente de ACTH (HERRTAGE & RAMSEY, 2015; PETERSON, 2007). A doença iatrogênica resulta da administração crônica de glicocorticoides, levando à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que acarreta na atrofia cortical bilateral das glândulas adrenais, mimetizando os sinais clínicos da doença espontânea (PETERSON, 2007).

Entre as formas espontâneas, a hipófise-dependente é a mais frequente, representando cerca de 80% dos casos caninos (HERRTAGE & RAMSEY, 2015; PETERSON, 2007). Essa condição é resultante da secreção inapropriada de ACTH pela hipófise, geralmente associada a adenomas formados por células corticotróficas localizadas na porção distal ou intermediária, sendo os microadenomas (<10 mm) os mais frequentes e os macroadenomas diagnosticados em aproximadamente 10 a 15% dos cães (HERRTAGE & RAMSEY, 2015). O excesso de ACTH promove a hiperplasia adrenal bilateral, com consequente liberação exacerbada de cortisol, associada à falha no mecanismo de *feedback* negativo, de modo que, mesmo com concentrações elevadas de glicocorticoides, a secreção de ACTH persiste (BENNAIM et al., 2019). A presença de adenocarcinomas hipofisários é considerada rara, mas descrita na literatura (PETERSON, 2007). Ademais, sugere-se que haja distúrbios hipotalâmicos produzindo CRH de forma excessiva, podendo contribuir para o desenvolvimento do quadro de Cushing hipófise-dependente (HERRTAGE & RAMSEY, 2015).

A síndrome adrenal-dependente corresponde a aproximadamente 15 a 20% dos casos descritos e ocorre por neoplasias adrenocorticais funcionais, que podem ser adenomas ou carcinomas, com frequência semelhante (HERRTAGE & RAMSEY, 2015; PETERSON, 2007). Os adenomas tendem a ser menores, bem delimitados e parcialmente calcificados, enquanto os carcinomas geralmente são volumosos, localmente invasivos, hemorrágicos, necróticos e frequentemente invadem a veia cava caudal, podendo ainda haver metástases hepáticas, pulmonares e renais (HERRTAGE & RAMSEY, 2015; PETERSON, 2007). Em ambos os casos, o excesso de cortisol produzido promove atrofia do córtex da adrenal contralateral pela supressão crônica do ACTH (PETERSON, 2007).

Embora incomuns, outras causas já foram descritas em cães, como a produção ectópica de ACTH por tumores não hipofisários, sendo raros na veterinária e comum em humanos (BENNAIM et al., 2019). Ainda, na literatura há relatos esporádicos de Cushing associada ao alimento ("*food-dependent Cushing*"), sendo observado em humanos e pouco descrito em cães, no qual há um estímulo alimentar induzindo a secreção inapropriada de cortisol (BENNAIM et al., 2019). Em casos isolados, também foram relatados cães com a doença hipófise-dependente concomitante a

tumores adrenais, assim como presença de tumores adrenais bilaterais (HERRTAGE & RAMSEY, 2015; PETERSON, 2007).

## 2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A Síndrome de Cushing em cães caracteriza-se, na maioria dos casos, como uma doença crônica e progressiva, em que o hipercortisolismo leva ao desenvolvimento das manifestações clínicas. Esses sinais clínicos podem estar presentes por meses antes do diagnóstico definitivo. Muitos responsáveis notam alterações iniciais, como polifagia e alopecia, interpretando como manifestações normais do envelhecimento ou até como sinais de boa saúde, o que atrasa a busca por atendimento veterinário (ALENZA & MELIÁN, 2017; HERRTAGE & RAMSEY, 2015).

Entre as manifestações mais comuns destacam-se a polidipsia e poliúria, sendo observadas em até 91% dos casos, além da polifagia (46 a 57% dos casos) (BENNAIM et al., 2019). As alterações morfofuncionais induzidas pelo excesso de cortisol também podem resultar em distensão abdominal, frequentemente relacionada à combinação de hepatomegalia por deposição de glicogênio, redistribuição de gordura intra-abdominal, bexiga distendida devido à poliúria, diminuição da tonicidade muscular abdominal por catabolismo proteico (DE MARCO, 2015; BENNAIM et al., 2019). Outros sinais comuns incluem taquipneia, intolerância ao calor, letargia, fadiga e fraqueza muscular generalizada (DE MARCO, 2015). Apresentações clínicas menos comuns incluem anestro e atrofia testicular, frouxidão ligamentar que pode evoluir para claudicação e ruptura, paralisia facial e pseudomiopia (BEHREND et al., 2013).

As manifestações dermatológicas constituem achados relevantes, sendo descritas em até 100% dos cães. Entre elas destacam-se a alopecia simétrica não pruriginosa, atrofia cutânea, hiperpigmentação, presença de comedões, telangiectasia, calcinose cutânea e susceptibilidade a piodermites secundárias (DE MARCO, 2015; BENNAIM et al., 2019).

Do ponto de vista sistêmico destaca-se a hipertensão arterial de maior prevalência, sendo relatada em 31 a 86% dos cães acometidos (TOMLINSON &

STEWART, 2001; BENNAIM et al., 2019). Embora menos frequentes, é relatado cegueira secundária a hemorragia intraocular e deslocamento de retina em cães com hipertensão arterial sistêmica (LITTMAN et al., 1988; BENNAIM et al., 2019).

A apresentação clínica da Síndrome de Cushing pode variar conforme o porte do animal e o tempo de evolução da doença. Cães grandes ou em fases iniciais podem manifestar apenas alguns sinais isolados, em contraste com o quadro típico observado em raças menores (HERRTAGE & RAMSEY, 2015). Embora a maioria dos casos tenha evolução lenta, a doença pode assumir caráter agudo e potencialmente fatal em situações como a ruptura de massas adrenocorticais ou a ocorrência de fenômenos tromboembólicos (BENNAIM et al., 2019).

## **2.5 DIAGNÓSTICO**

O diagnóstico da doença em cães exige integração entre sinais clínicos, achados laboratoriais, exames funcionais e de imagem. Uma triagem diagnóstica criteriosa é essencial, pois apenas a partir de um histórico e exame físico consistente é que os testes complementares terão valor interpretativo confiável para o diagnóstico (BEHREND et al., 2013; ALENZA & MELIÁN, 2017). É importante ressaltar que diversas condições sistêmicas não adrenais, assim como alterações fisiológicas relacionadas à idade, podem mimetizar sinais e gerar resultados falsos-positivos (BEHREND et al., 2013).

No âmbito das alterações clinico-patológicas, algumas alterações laboratoriais são altamente sugestivas e, embora não patognomônicas, fortalecem a suspeita da doença. O hemograma pode apresentar eritrocitose leve e frequentemente revela o “leucograma de estresse”, caracterizado por neutrofilia, linfopenia e eosinopenia, associado a trombocitose (PETERSON, 2007; BEHREND et al., 2014; BENNAIM et al., 2019). Na bioquímica sérica, a alteração mais consistente é a elevação da atividade da fosfatase alcalina (FA), presente em mais de 80% dos cães, podendo coexistir com elevação de alanina aminotransferase (ALT), além de hipercolesterolemia, hiperglicemia e baixa ureia no sangue (PETERSON, 2007; DE MARCO, 2015; BENNAIM et al., 2019). A urinálise pode revelar isostenúria ou hipostenúria (PETERSON, 2007). Muitos cães com a doença podem apresentar infecções bacterianas urinárias secundárias subclínicas, alterando a avaliação da

urinálise, sendo relatado que até metade dos cães com Cushing apresentam urocultura positiva sem sinais clínicos aparentes (HERRTAGE & RAMSEY, 2015).

No que diz respeito aos exames de imagem, a ultrassonografia abdominal é o método mais empregado, permitindo uma avaliação direta das glândulas adrenais. Em cães com Cushing hipófise-dependente, é comum observar adrenais bilateralmente aumentadas e com morfologia preservada. Já em casos de FAT, nota-se aumento unilateral associado a atrofia contralateral (BENNAIM et al., 2019). Além disso, o exame de ultrassom contribui para identificar invasão vascular, metástases, alterações renais e alterações hepáticas. A tomografia computadorizada (TC) oferece maior sensibilidade para detecção de tumores adrenais, especialmente os pequenos, e é útil para planejamento cirúrgico. A ressonância magnética (RM) é o exame de escolha para avaliação hipofisária, sendo essencial para identificação e caracterização de macroadenomas (BEHREND et al., 2013; DE MARCO, 2015).

Após a triagem clínica e laboratorial, recorre-se aos testes específicos para o diagnóstico da doença. O teste de supressão com baixa dose de dexametasona é considerado o exame mais sensível, capaz de identificar a maioria dos cães acometidos, mas apresenta especificidade limitada, uma vez que doenças sistêmicas não adrenais também podem cursar com resultados falso-positivos (BEHREND et al., 2013; DE MARCO, 2015; BENNAIM et al., 2019). O teste consiste na dosagem sérica de cortisol basal, seguida da administração intravenosa de dexametasona na dose de 0,01 a 0,015 mg/kg e posterior dosagem com 4 horas e 8 horas após a aplicação. Em cães normais, a dexametasona suprime a secreção de ACTH, resultando em queda do cortisol plasmático, mas em cães com a doença há a ausência de supressão, com os valores mantidos elevados (BEHREND et al., 2013; BENNAIM et al., 2019). O teste pode sugerir o subtipo da doença, sendo que aproximadamente 60% dos cães com Cushing hipófise-dependente apresentam supressão parcial às 4 horas, enquanto cães com tumores adrenocorticais geralmente não apresentam supressão em nenhum momento (PETERSON, 2007).

Outro teste amplamente utilizado tanto para diagnóstico quanto para monitoramento terapêutico é o de estimulação com ACTH. Nesse exame coleta-se uma amostra basal de cortisol, em seguida aplica-se 5 µg/kg de ACTH sintético intravenosa e após 60 minutos coleta-se uma segunda amostra. Cães normais exibem aumento moderado do cortisol, enquanto aqueles com Cushing mostram resposta

exacerbada, embora variações possam ocorrer. O teste apresenta especificidade elevada, mas a sensibilidade é inferior ao teste de supressão, especialmente em cães adrenal-dependente (BEHREND et al., 2013; DE MARCO, 2015; BENNAIM et al., 2019).

Entre as doenças não adrenais que elevam o risco de resultados falso-positivos tanto com o teste de supressão quanto com o teste de estimulação com ACTH, destacam-se diabetes mellitus descompensado, hepatopatias graves, pancreatite, doença renal crônica e tratamento crônico com fenobarbital (DE MARCO, 2015).

A avaliação da relação cortisol-creatinina urinária (RCCU) é outro recurso útil, particularmente como teste de triagem. A urina deve ser coletada pelo responsável em ambiente domiciliar pela manhã, reduzindo o impacto do fator “estresse”. Valores normais podem diminuir as chances da doença, dada a alta sensibilidade do método, mas valores aumentados não são específicos já que condições de estresse ou doenças concomitantes também elevam a relação (HERRTAGE & RAMSEY, 2015; BENNAIM et al., 2019).

O teste de supressão com alta dose de dexametasona, embora menos utilizado, pode contribuir na diferenciação dos subtipos da doença. Utiliza-se dose dez vezes maior de dexametasona (0,1 mg/kg intravenoso), sendo que cães com Cushing hipófise-dependente frequentemente mostram supressão significativa do cortisol nas quatro horas pós primeira coleta, enquanto aqueles com FAT não apresentam resposta. O teste não é considerado um método confiável para a determinação da causa da doença (DE MARCO, 2015; BEHREND et al., 2014).

A dosagem endógena de ACTH plasmático pode ser utilizada como ferramenta adicional para diferenciação etiológica da doença. Cães com FAT apresentam o ACTH suprimido, enquanto aqueles com Cushing hipófise-dependente demonstram ACTH normal ou elevado (BEHREND, 2014).

Em alguns cães, apesar da presença de sinais clínicos clássicos compatíveis com a Síndrome de Cushing, os testes diagnósticos convencionais não confirmam a doença, caracterizando os casos subdiagnosticados, nos quais ocorre excesso de esteroides adrenais intermediários distintos do cortisol (DE MARCO, 2015; HERRTAGE & RAMSEY, 2015). Nesses cenários, a mensuração da 17-OHP torna-

se especialmente relevante, pois sua dosagem, realizada antes e após a estimulação com ACTH, pode revelar valores elevados mesmo quando as concentrações séricas de cortisol permanecem dentro da normalidade, evidenciando a disfunção adrenal oculta (BEHREND & KENNIS, 2010; RISTIC et al, 2002). Valores persistentemente altos desse marcador, sobretudo no pós-estímulo, aumenta a suspeita diagnóstica e justificam a intervenção terapêutica (HERRTAGE & RAMSEY, 2015).

## 2.6 TRATAMENTO

O tratamento da Síndrome de Cushing em cães tem como principal objetivo controlar o excesso de cortisol circulante, reduzindo os sinais clínicos associados, prevenindo complicações e promovendo melhora na qualidade de vida dos pacientes. A escolha da abordagem terapêutica depende diretamente da forma clínica da doença (hipófise-dependente, adrenal-dependente ou iatrogênico), além de fatores como idade, presença de comorbidades, disponibilidade de recursos e expectativa dos responsáveis (ALENZA & MELIÁN, 2017). A decisão de iniciar o tratamento deve ser criteriosa, uma vez que nenhuma terapia é isenta de efeitos adversos, e nem todos os cães necessitam de intervenção imediata, especialmente aqueles com sinais discretos (ALENZA & MELIÁN, 2017; DE MARCO, 2015).

Entre as opções medicamentosas, o trilostano consolidou-se como a terapia de primeira escolha em cães, tanto em casos hipófise-dependente quanto adrenal-dependente. O fármaco é um inibidor competitivo da 3- $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase, bloqueando a conversão de pregnenolona em progesterona, reduzindo assim a produção de cortisol e aldosterona (NELSON & COUTO, 2023). O trilostano apresenta elevada eficácia clínica, com controle prolongado dos sinais em cerca de 90% dos pacientes, devendo ser administrado preferencialmente duas vezes ao dia, com alimentos para melhor absorção (NELSON & COUTO, 2023; ARENAS et al., 2014). O monitoramento é essencial e deve incluir histórico clínico, exame físico, dosagem de eletrólitos séricos e testes de estimulação com ACTH. O alvo terapêutico é alcançar concentrações pós-ACTH entre 2 e 5  $\mu\text{g/dL}$  (60 a 145 nmol/L), garantindo supressão adequada sem induzir hipocortisolismo (NELSON & COUTO, 2023). A medicação possui como possíveis efeitos adversos a letargia, vômito, distúrbios eletrolíticos e, mais raramente, hipoadrenocorticismo, situações nas quais o

medicamento deve ser suspenso e reintroduzido em doses menores (ARENAS et al., 2014).

O mitotano, por sua vez, constitui uma alternativa em casos de resposta inadequada ou intolerância ao trilostano, podendo ser empregado tanto em casos hipófise-dependente quanto em adrenal-dependente. Seu mecanismo envolve efeito citotóxico seletivo sobre as zonas fasciculada e reticulada do córtex adrenal, levando à necrose e atrofia, com conseqüente redução da secreção de cortisol e andrógenos (DE MARCO, 2015). O tratamento é realizado em duas fases: indução, com administração diária até o controle clínico, e manutenção, geralmente semanal, ajustada conforme os sinais clínicos. Apesar de apresentar eficácia, o mitotano está associado a maior taxa de efeitos adversos, como distúrbios gastrointestinais, hipocortisolismo e até hipoaldosteronismo, além de risco hepatotóxico em longo prazo (NELSON & COUTO, 2023). Estudos demonstraram que cães tratados com mitotano não apresentaram sobrevida superior àqueles tratados com trilostano, sendo este último preferido pela menor toxicidade e tolerância clínica mais favorável (DE MARCO, 2015; NELSON & COUTO, 2023; ARENAS et al., 2014).

Outras opções medicamentosas, embora menos empregadas, inclui o cetoconazol, um antifúngico imidazólico que, em altas doses, inibe a esteroidogênese por interação com enzimas do metabolismo esteroide. Seu uso é restrito a casos refratários ou em que não seja possível utilizar trilostano ou mitotano, uma vez que até 50% dos cães não respondem ao tratamento e há elevado risco de hepatotoxicidade (DE MARCO, 2015). A selegilina, proposta como redutora da secreção de ACTH, não demonstrou eficácia clínica significativa e não é recomendada como tratamento de primeira linha (ALENZA & MELIÁN, 2017).

No contexto cirúrgico, a adrenalectomia é considerada o tratamento de eleição para o Cushing adrenal-dependente, desde que o tumor seja ressecável e o paciente apresente condições clínicas adequadas. Essa abordagem oferece melhor prognóstico, mas envolve elevada morbimortalidade perioperatória, especialmente em casos de invasão vascular ou metástases (DE MARCO, 2015). Já no HAC hipofisário, a hipofisectomia transesfenoidal é descrita como a opção curativa, porém sua realização é limitada pela complexidade técnica e baixa disponibilidade de profissionais capacitados, sendo pouco difundida na rotina veterinária (DE MARCO, 2015; ALENZA & MELIÁN, 2017).

Casos de Cushing iatrogênico, decorrente do uso prolongado de glicocorticoides exógenos, devem ser manejados por meio da redução gradual da dose, evitando crises de hipoadrenocorticismo secundário. O desmame deve ser individualizado e acompanhado de suporte clínico até que a função adrenal seja restaurada (NELSON & COUTO, 2023).

### 3. RELATO DE CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (HV-UFMG), uma cadela, da raça Golden Retriever, castrada, com 11 anos de idade e 32 kg, com as queixas de nódulos mamários, perda de massa muscular, polifagia e adrenomegalia esquerda com presença de nódulo. A paciente possuía avaliação veterinária e exames complementares em serviços externos, até então diagnosticada e em tratamento para hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica e displasia coxofemoral, além da suspeita de hiperadrenocorticismo, com teste de supressão em duas dosagens com dose baixa de dexametasona negativo. Havia histórico pregresso de babesiose. Estava em uso de ômega 3 (1000 mg, SID), carvedilol (0,2 mg/kg - 6,25 mg BID), enalapril (0,3 mg/kg - 10 mg BID) e Condroplex 1000 ® (3 cápsulas SID).

Exames prévios (T0) revelaram hemograma sem alterações, dosagem bioquímica e eletrolítica com aumento de FA (207 – referência do laboratório TECSA®: 10 a 96 U/L) e normalidade de demais parâmetros avaliados (ALT, GGT, proteínas totais e frações, CPK, bilirrubina total e frações, colesterol total, amilase, ureia, creatinina, ácido úrico, cálcio, fósforo), com exceção da relação ureia/creatinina, que acusou resultado de 33,3. Foi dosado níveis de tiroxina (T4 livre) por radioimunoensaio, acusando resultado dentro da referência (0,94 ng/dL – referência do laboratório: 0,6 a 3,0 ng/dL). Teste de supressão com dexametasona em dose baixa realizado em duas dosagens demonstrou cortisol basal 0,88 mcg/dL (referência laboratório: 1 – 4,6 mcg/dL) e após oito horas 0,11 mcg/dL (referência laboratório: <0,9 mcg/dL considera-se normal). Urinálise com densidade de 1.032, pH 5, traços de proteínas, proteína urinária 44,2 mg/dL, creatinina urinária 197,7 mg/dL e relação proteína/creatinina urinária (RCPU) de 0,22. Exame de ultrassonografia abdominal revelou: rins com contorno discretamente irregulares, preservação da ecogenicidade córtico-medular, perda discreta da definição e manutenção da relação córtico-medular; adrenomegalia esquerda (3,22 cm x 0,90

cm polo caudal x 0,76 cm polo cranial) com presença de estrutura arredondada em polo caudal medindo 0,89 cm x 0,76 cm x 0,74 cm; hepatomegalia discreta; vesícula biliar com discreta presença de lama biliar; esplenomegalia moderada.

O primeiro atendimento da paciente se deu por encaminhamento de serviço veterinário externo para investigação diagnóstica de nódulos mamários, perda de massa magra, polifagia e nodulação em adrenal esquerda. A paciente passou por atendimento clínico oncológico e endócrino no HV-UFMG. Após consultas foram realizados exames complementares (T1) para elucidação do quadro clínico e estadiamento tumoral. Foram dosadas as concentrações séricas de colesterol e triglicerídeos em jejum alimentar de 8 horas, com paciente apresentando leve hipertrigliceridemia (179 mg/dL – referência: 40 – 169 mg/dL). Ultrassonografia abdominal revelou: polo caudal de adrenal esquerda medindo aproximadamente 0,69 cm, polo cranial 0,68 cm e comprimento 2,90 cm, com presença de nódulo hiperplásico em adrenal medindo 0,9 x 0,77 cm; fígado com área nodular, discretamente hiperecoica em relação ao parênquima adjacente, predominantemente sólida, medindo 4,50 x 5,0cm, localizada em lobo medial direito; esplenomegalia difusa; vesícula biliar repleta. Radiografia torácica sem alterações dignas de nota. Foi iniciada dieta natural e terapia com ácido ursodesoxicólico (Ursacol®, 10 mg/kg SID por 15 dias). Após resultado de exames, foi descartado o diagnóstico de doença renal crônica e a paciente foi encaminhada para avaliação cardiológica para reajuste de medicações prévias e seguiu para lobectomia hepática. Foi recomendado o desmame do carvedilol até total retirada. Durante procedimento cirúrgico foi observado nódulos menores em lobo lateral direito e medial esquerdo e proximidade com a veia cava caudal, sendo optado pela não realização da lobectomia. Foram então realizadas duas biopsias com *punchs* em lobo medial direito e esquerdo, com material enviado para análise histopatológica, em que foi observado degeneração glicogênica difusa acentuada, com bilestase (Figura 1).

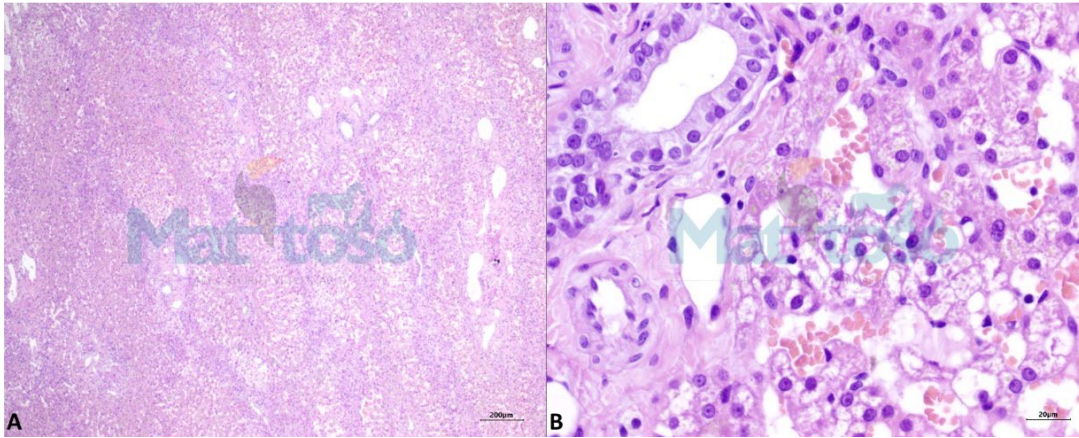


Figura 1. **Imagens da microscopia do fígado com degeneração glicogênica difusa acentuada, com bilestase.** A e B) Degeneração glicogênica hepatocelular demonstrando arquitetura hepática preservada. (H&E). Os hepatócitos estão difusa e moderadamente aumentados de volume, com o citoplasma moderadamente granular, por diversas vezes com pigmento acobreado (bilirrubina) e o núcleo predominantemente central; contendo pleomorfismo nuclear discreto, com raras células binucleadas (Fig. 1A e B). Fonte: Centro de Diagnóstico Veterinário Mattoso.

A paciente foi mantida em acompanhamento por dois meses, retornando para reavaliação devido ao quadro de polifagia, perda de massa, hipertensão e degeneração hepática. Na ocasião, o animal encontrava-se com ganho de 2 kg (34 kg) e responsável relatava episódios de diarreia. Foram coletadas amostras sanguíneas periféricas (T2) para hemograma, bioquímica sérica e dosagem de colesterol e triglicerídeos, que evidenciaram aumento de fosfatase alcalina (948 mg/dl – referência: 20 a 156 mg/dL), gama-glutamil transferase (GGT – 28,4 U/L – referência: 1,2 a 8 U/L), hiperamilasemia (1673 U/L – referência: 500 a 1500 U/L) e hipoglobulinemia (2,59 g/dL – referência: 3,1 a 3,8 g/dL). Ainda, a paciente passou por novo exame de ultrassonografia abdominal para acompanhamento de quadros tumorais. Exame revelou adrenomegalia esquerda (0,83 cm em polo caudal, 0,82 cm em polo cranial e 3,52 cm de comprimento) com presença de duas estruturas nodulares em polo caudal e cranial, medindo 0,85 cm x 0,81 cm e 0,46 cm x 0,53 cm, respectivamente; fígado com a presença de algumas áreas circulares, de margens pouco definidas, algumas coalescentes, hipocogênicas e homogêneas, em topografia de lobos hepáticos esquerdos/quadrado, a maior delas medindo aproximadamente 1,29 cm x 2,00 cm e presença de área circular bem definida em lobos hepáticos direitos medindo aproximadamente 6,16 cm x 4,50 cm; vesícula biliar repleta e esplenomegalia discreta. Iniciada terapia com probiótico Beneflora Vet® (7 g/dia por 15 dias).

Após mais dois meses de acompanhamento, paciente passou por reavaliação para acompanhamento de enzimas hepáticas previamente alteradas e responsável relatou perda de 5 kg, com animal pesando 29,5 kg. Foi coletada nova amostra sanguínea (T3) para dosagem bioquímica sérica, exame revelou aumento de FA (1070,45), GGT (80,3) e amilase (2008,9). Como paciente possuía hipertensão, aumento crônico de FA, degeneração hepática, adrenomegalia, perda de peso e massa muscular foi novamente levantado a suspeita de Cushing e então solicitado a realização do teste de supressão da adrenal com dose baixa de dexametasona em 3 dosagens de cortisol por radioimunoensaio. Exame revelou cortisol basal de 1,89 µg/dL, após 4 horas 0,35 µg/dL e após 8 horas 0,24 µg/dL, sendo assim, resultado normal. Foi iniciado S- Adenosil-L-Metionina (SAME – 450 mg, SID, 60 dias).

Em posterior avaliação laboratorial (T4) de acompanhamento do quadro geral, foram coletadas amostras para hemograma, bioquímica sérica, dosagem de colesterol e triglicerídeos, urinálise e realizado novo ultrassom abdominal e radiografia torácica para estadiamento tumoral. Amostra sanguínea encontrava-se com aspecto físico do plasma discretamente icterico. Hemograma revelou discreta anemia (hematócrito 36% - referência 37 a 55%) normocítica normocrômica e bioquímico com aumento de Alanina Aminotransferase (ALT – 142,2 U/L – referência: 21 a 102 U/L), FA (2027 mg/dL), GGT (64,3 U/L), amilase (2185,4 U/L) e hiperproteinemia leve (7,33 g/dL – referência: 5,4 a 7,1 g/dL) por hiperglobulinemia (4,3 g/dL – referência: 3,1 a 3,8 g/dL). Urinálise revelou baixa densidade urinária (1,014 – referência: 1,015 a 1,045), presença de 3 cruces de proteína, raros cocos, aumento de proteína urinária (412,5 mg/dL – referência: 9,2 a 32,9 mg/dL) e RPCU de 5,4 (referência: menor que 0,5). Radiografia torácica manteve-se sem alterações dignas de nota. Exame de ultrassonografia abdominal manteve as mesmas alterações já previamente observadas, mas com presença de nódulo em adrenal direita não visualizado anteriormente, de aproximadamente 0,46 cm x 0,68 cm no polo caudal, além de aumento dos nódulos presentes em adrenal esquerda. Devido a proteinúria, paciente passou por atendimento com equipe da nefrologia do HV-UFG, sendo solicitado exames laboratoriais para descartar Leishmaniose, Erliquiose, Babesiose e Leptospirose. Resultados revelaram sorologia positiva para imunoglobulina G (IgG) de Babesia e reação em cadeia da polimerase (PCR) para Leptospirose sp. em urina positivo, sendo iniciado tratamento com Doxiciclina (10 mg/kg, BID, por 21 dias).

Após um mês da última avaliação laboratorial, a paciente passou por nova reavaliação clínica, na ocasião com 12 anos de idade e pesando 28 kg. A cadela apresentava-se com polifagia, telangiectasia, afinamento de pele do abdômen, poliúria, calcinose cutânea e persistente quadro de emagrecimento. Devido a manutenção da suspeita de Cushing, foi solicitado teste de estimulação com ACTH em duas dosagens de cortisol. Exame demonstrou valores dentro da normalidade (cortisol basal 0,24 mcg/dL e segunda dosagem 2,99 mcg/dL). Ainda, foi realizada a coleta de amostra sanguínea para dosagem sérica de 17-OHP, que evidenciou resultado de 20 ng/mL (referência: fêmea castrada basal 0,08 a 0,77 ng/mL e fêmea castrada pós ACTH 0,40 a 1,62 ng/mL), sendo assim, a cadela foi diagnosticada com Síndrome de Cushing. Antes do início do tratamento com trilostano, a cadela passou por novos exames sanguíneos (T5) e de urina. Exames demonstraram piora da proteinúria (RCPU 9,8), linfopenia (896/uL – referência: 1200 a 4800/UI), presença de 17% de neutrófilos hipersegmentados, aumento de ALT (385 U/L), FA sem leitura, GGT (256,7 U/L), amilase (1981,3 U/L) e hipoglobulinemia (2,94 g/dL). O animal manteve PCR de urina positivo para *Leptospira* sp. mesmo após o tratamento com doxiciclina. Iniciado o uso de trilostano 15 mg (0,5 mg/kg, BID, uso contínuo) e tetraciclina (Tetrex ®, 20 mg/kg, TID, por 15 dias).

Após 30 dias do início do tratamento com trilostano, a paciente passou por reavaliação laboratorial (T6). A urinálise revelou normalização da densidade urinária (1,018), persistência da proteinúria (RCPU 4,48). A dosagem sérica de eletrólitos apresentava-se dentro da normalidade. Hemograma sem alterações. Bioquímico com uremia (67,77 mg/dL – referência: 20 a 56 mg/dL), aumento de FA (2683,8 mg/dL), GGT (45,85 U/L) e amilase (2483,5 U/L) e discreta hipoglobulinemia (3,0 g/dL).

Paciente manteve-se em acompanhamento clínico e laboratorial devido ao uso de trilostano e demais comorbidades. Com três meses após início do uso de Trilostano, novas avaliações laboratoriais (T7) demonstraram redução dos níveis elevados de FA, apesar de altos (1606,5 mg/dL). Devido a estabilidade clínica e laboratorial, a terapia com trilostano foi reajustada para até 30 mg (1 mg/kg, BID, uso contínuo). Após o início do tratamento foi observada melhora do escore corporal e reduziu a polifagia.

A paciente segue em acompanhamento devido ao quadro, proteinúria persistente e nódulos em mama. Mantém-se estável com trilostano 30 mg, pesando

33 kg, 13 anos de vida, sendo encaminhada para procedimento cirúrgico de mastectomia devido ao aumento dos nódulos presentes em cadeias mamárias. Avaliação laboratorial recente (T8) demonstrou aumento de ALT (155,95 U/L), FA (941,27 mg/dL), GGT (44,75 U/L) e amilase (2614,4 U/L). Exame ultrassonográfico mais recente demonstrou: adrenomegalia esquerda (1,04 cm em polo caudal, 0,94 cm em polo cranial e 4,31 cm de comprimento) com nódulos e mineralização; adrenomegalia direita (0,99 cm em polo caudal, 0,97 cm em polo cranial e 3,84 cm de comprimento) com nódulos; hepatomegalia moderada com a presença de múltiplas áreas arredondadas, sendo a maior medindo aproximadamente 6,53 cm x 3,95 cm, associado a algumas áreas císticas, a maior medindo cerca de 1,05 cm x 0,85 cm, e alguns focos de mineralização em permeio; esplenomegalia moderada com presença de múltiplas áreas circulares, a maior medindo aproximadamente 0,84 cm x 0,69 cm, distribuídas difusamente pelo parênquima. Urinálise mais recente revelou persistência da proteinúria (RPCU 3,16) e PCR de urina para *Leptospira* sp. mantém-se positivo.

#### **4. DISCUSSÃO**

O caso em questão demonstra os desafios por trás de um diagnóstico de Síndrome de Cushing subdiagnosticada, destacando a importância de exames complementares além dos tradicionais para que se pudesse chegar ao diagnóstico da doença.

A cadela relatada apresentou sinais clínicos comuns da Síndrome ao longo da evolução do quadro, como polifagia, poliúria, perda de massa muscular, alterações cutâneas (telangiectasia, calcinose cutânea, afinamento de pele abdominal), além de achados laboratoriais compatíveis, como a elevação persistente da FA e GGT. Esses sinais, segundo Alenza & Melián (2017) e Herrtage & Ramsey (2015), são comuns em pacientes com Cushing e refletem tanto os efeitos catabólicos do excesso de glicocorticoides quanto a cronicidade da doença. Entretanto, cabe ressaltar que muitos desses sinais são inespecíficos e podem ser confundidos com outras enfermidades, o que torna o diagnóstico desafiador.

No caso relatado, a paciente apresentou polifagia desde o primeiro atendimento, mas sem ganho de peso associado. A polifagia é descrita como um efeito

direto dos glicocorticoides no sistema nervoso central, ocorrendo apenas em cães (HERRTAGE & RAMSEY, 2015), mas ainda sem evidências. A maioria dos casos de polifagia é acompanhada de ganho de peso, uma vez que o cortisol reduz a necessidade energética e a taxa metabólica geral (HERRTAGE & RAMSEY, 2015), mas neste caso a paciente não apresentava ganho de peso, e sim perda, inclusive de massa magra. Em animais com Cushing, a perda muscular é resultado direto do catabolismo proteico causado pelo excesso de cortisol e pelo seu efeito direto na excitabilidade da membrana celular (HERRTAGE & RAMSEY, 2015; BEHREND, 2014). Cabe ressaltar que a paciente no presente relato apresentava o histórico prévio de displasia coxofemoral bilateral, que contribui para fraqueza muscular e perda de massa, principalmente em membros pélvicos.

Segundo Behrend (2014), a poliúria e polidipsia acontece em praticamente todos os pacientes com Síndrome de Cushing. No geral, a polidipsia é decorrente da poliúria. A poliúria ainda não possui causa elucidada, mas acredita-se que ocorra devido ao aumento da taxa de filtração glomerular e pela interferência na ação do hormônio antidiurético (ADH) nos túbulos renais. No caso em questão, foi observado a poliúria apenas na quarta avaliação clínica (A4), em que a paciente já encontrava-se com PCR positivo para leptospirose, doença bacteriana que pode comprometer a função renal, pois invade os túbulos renais, provocando nefrite intersticial e danos à capacidade de concentração da urina, o que leva a poliúria compensatória (SILVA et al., 2020). Apesar da possibilidade, acredita-se que a paciente apresentava leptospirose subclínica, sem os sinais clínicos evidentes da doença, atuando como uma portadora assintomática. Ainda, o animal possuía histórico prévio de hipertensão arterial sistêmica (HAS), que foi controlada por meio da terapia instituída pela equipe do Setor de Cardiologia do HV-UFMG. A hipertensão sistêmica, frequentemente presente em pacientes com Cushing, pode contribuir para a sobrecarga renal e causar a poliúria (ACIERNO et al., 2018).

A HAS em cães pode ser classificada em primária (idiopática) ou secundária, observada concomitantemente a doenças com capacidade conhecida de elevar a pressão arterial. Entre as causas de HAS secundária, a Síndrome de Cushing é reconhecida como fator importante: a prevalência relatada de hipertensão em cães com Cushing varia amplamente (31–86%) e a fisiopatologia é multifatorial, envolvendo ativação do sistema renina-angiotensina, aumento da sensibilidade

vascular a vasoconstritores, redução de prostaglandinas vasodilatadoras e efeitos mineralocorticoides de esteroides adrenais (BEHREND, 2014). Acredita-se que o hipercortisolismo seja responsável pela retenção de sódio e água nos vasos e um consequente aumento na volemia e débito cardíaco, causando hipertensão (BROWN, 2010). Clinicamente, é relevante destacar que a hipertensão pode melhorar após controle da Síndrome, mas nem sempre normaliza, o que sugere que alterações vasculares crônicas podem persistir em alguns pacientes (BEHREND, 2014). No caso aqui relatado, o animal já possuía diagnóstico prévio de hipertensão em atendimento externo, o que torna plausível enquadrá-la como hipertensão secundária ao HAC — embora, como recomendado na literatura, a hipótese de hipertensão idiopática só possa ser considerada após investigação laboratorial e imagem que excluam causas secundárias, dado o alto índice de comorbidades (ACIERNO et al., 2018).

A cadela estava em uso de carvedilol em primeiro atendimento (A1). Este fármaco é um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo e alfa1-adrenérgico seletivo, que tem sido usado para tratar hipertensão sistêmica e taquicardias (VIANA, 2024). A paciente também possuía o diagnóstico prévio de doença renal crônica (DRC), posteriormente descartado. Em cães com HAS por Cushing ou DRC, o uso de carvedilol pode controlar a hipertensão e promover cardioproteção, mas em associação com outros fármacos, como o enalapril, fármaco este que a cadela também fazia uso (SOARES, 2010). O uso do fármaco foi descontinuado após avaliação cardiológica, sendo mantida apenas com enalapril, conseguindo um bom controle da HAS.

Como relatado anteriormente, a paciente possuía um diagnóstico progressivo de DRC. A doença é caracterizada por uma lesão crônica e irreversível da função e da estrutura dos rins. Essa condição pode levar a uma redução significativa na capacidade de filtração glomerular, comprometendo a eliminação de resíduos do organismo. O diagnóstico é baseado em uma combinação de histórico clínico, exame físico, testes laboratoriais e exames de imagem que revelam alterações renais. Entre os principais indicadores laboratoriais estão o aumento de ureia e creatinina no sangue, distúrbios eletrolíticos, hiperfosfatemia, anemia não regenerativa e níveis elevados de enzimas como amilase e lipase. A análise da urina também é fundamental, sendo a isostenúria um dos primeiros sinais da doença. Outros achados urinários incluem presença de proteínas, cilindros, sangue, alterações no pH, glicose

e cistina, refletindo o comprometimento progressivo da função renal (WAKI et al., 2010). A doença foi inicialmente descartada após avaliação laboratorial e de imagem não demonstrarem alterações condizentes com o quadro.

Após a quarta avaliação laboratorial (T4), a cadela iniciou com quadro de proteinúria persistente. A proteinúria é um achado comum em cães com Cushing não tratados, podendo ser causada pela hipertensão sistêmica e glomerular induzida por glicocorticoides, pela glomerulonefrite ou glomerulosclerose (NELSON & COUTO, 2023). Segundo Herrtage & Ramsey (2015), até 45% dos cães com HAC apresentam proteinúria. A alteração em cães é definida pela RPCU maior que 0,5, na ausência de infecção do trato urinário inferior (IRIS, 2023). A proteinúria geralmente é discreta em pacientes com Cushing, diferentemente do caso em questão, em que pode-se observar RPCU de até 9,8. Após a instituição do tratamento com trilostano, esperava-se que a proteinúria apresentasse redução progressiva, no entanto, os valores permaneceram elevados, sugerindo que outros mecanismos poderiam estar envolvidos na sua manutenção. Entre as possíveis causas, destaca-se a proteinúria de origem renal associada a lesões crônicas, como ocorre na leptospirose, que pode levar à glomerulonefrite crônica e consequente perda proteica (NELSON & COUTO, 2023). Assim, ainda que o Cushing possa ter contribuído inicialmente para o quadro, a manutenção da proteinúria sugere uma doença concomitante, compatível com o histórico de leptospirose da paciente.

Muitos cães com Síndrome de Cushing costumam apresentar manifestações dermatológicas. Frequentemente os pelos tornam-se secos e sem brilho devido à atrofia de folículos pilosos e glândulas sebáceas, sendo comum a alopecia simétrica bilateral (MEDLEAU & HNILICA, 2017). O cortisol possui efeito no ciclo do pelo, encurtando a fase anágena e aumentando a fase telógena, resultando em alopecia (ALENZA, 2011). Outras alterações comuns incluem telangiectasia, estrias, calcinose, comedões e maior suscetibilidade a infecções cutâneas, como a piodermite (HERRTAGE & RAMSEY, 2015). As alterações dermatológicas causadas pelo Cushing por si só não geram prurido, mas este pode estar presente quando há infecções secundárias (MEDLEAU & HNILICA, 2017). A paciente do presente relato apresentou telangiectasia, afinamento de pele do abdômen e calcinose cutânea, o que foi levado em consideração como manifestações clínicas para o diagnóstico da síndrome. Segundo Herrtage & Ramsey (2015), a calcinose cutânea é um achado

frequente em amostra obtida por biópsia, podendo haver variação à aparência macroscópica, notando-se predileção pelas regiões cervicais, axilares e abdominais. Segundo Melian et al (2010), a calcinose ocorre devido à ação catabólica dos glicocorticoides sobre as proteínas, transformando íons de cálcio e de fósforo em um agregado cristalino que se deposita nas matrizes dérmicas de colágeno e elastina.

A avaliação laboratorial é primordial para investigação diagnóstica de Síndrome de Cushing. Ao longo do acompanhamento da paciente, foi observado aumento crônico de FA, GGT, amilase e em alguns exames foi identificado aumento de ALT, linfopenia e presença de neutrófilos hipersegmentados. Aproximadamente 85% dos cães diagnosticados com Cushing apresentam aumento crônico de FA, mas este achado também pode ocorrer em outras enfermidades, como hepatopatias primárias, diabetes mellitus, neoplasias e hipercalcemia (NELSON & COUTO, 2023; HERRTAGE & RAMSEY, 2015; DE MARCO, 2015). Na doença, o aumento da atividade dessa enzima em cães ocorre devido aos glicocorticoides, sejam endógenos ou exógenos, que induzem a síntese de uma isoenzima hepática específica de FA (NELSON & COUTO, 2023; DE MARCO, 2015).

O aumento de ALT em pacientes com Cushing se deve aos danos hepatocelulares decorrentes de esteatose hepática e acúmulo de glicogênio no hepatócito, mas no geral é um aumento discreto (DE MARCO, 2015; HERRTAGE & RAMSEY, 2015). A cadela relatada apresentou aumento discreto de ALT e na biópsia hepática foi observado degeneração de hepatócitos por acúmulo de glicogênio.

Segundo Sepesy et al (2006), a hepatopatia vacuolar é uma alteração comum em pacientes com hipercortisolismo, sendo comum a relação desta alteração histologicamente confirmada com a Síndrome. Nestes casos, outra alteração marcadamente presente é o aumento da FA. Para Rogers et al (1997), esta hepatopatia é caracterizada por uma vacuolização centrilobular, acúmulo perivacuolar de glicogênio dentro dos hepatócitos e necrose centrilobular focal. Dessa forma, a degeneração presente no caso relatado pode ser considerada um tipo de hepatopatia vacuolar. Estudos sugerem que a lesão hepática causada pela alteração possui capacidade de regeneração (ROGERS et al, 1997).

As alterações observadas nos exames de ultrassonografia hepática, ao longo da evolução do caso, demonstraram aumento da área de massa biopsiada. Inicialmente a paciente passaria por procedimento de lobectomia hepática e posterior exame de histopatológico, mas foi observado proximidade da massa a veia cava caudal, sendo decidido apenas a coleta de fragmentos por *punch*, mantendo os lobos afetados. Ao coletar pequenos fragmentos, a amostra pode não ser fidedigna com a real alteração presente no caso em questão. Segundo Terra et al (2016), a maioria das neoplasias hepatobiliares é maligna, sendo o carcinoma hepatocelular o tumor primário mais comum, se manifestando como uma massa única em um lobo do fígado, embora também possa ser nodular. Uma vez que havia a suspeita de formação neoplásica, era importante um melhor planejamento cirúrgico para o caso, como a realização de tomografia computadorizada para melhor avaliação da anatomia.

Outro achado laboratorial comum em pacientes com Cushing é o aumento das concentrações plasmáticas de colesterol, ocorrendo devido a lipólise da gordura visceral estimulada pelos altos níveis de glicocorticoides circulante. O aumento de triglicerídeos também pode acontecer. Entretanto, a hiperlipidemia não é uma alteração específica, pois também pode ocorrer em animais com hipotireoidismo, diabetes mellitus, hepatopatia colestática e nefropatia com perda de proteína (HERRTAGE & RAMSEY, 2015). No caso relatado não houve aumento destes marcadores, mas os mesmos foram acompanhados ao longo da evolução do quadro.

A cadela relatada apresentou aumento de amilase crônico. A amilase não é uma enzima produzida exclusivamente no pâncreas, sendo também liberada pelo fígado, trato gastrointestinal e até por músculos. No Cushing, as alterações hepáticas, como a vacuolização hepatocelular por glicogênio, podem aumentar a liberação extra-pancreática de amilase (XENOULIS et al, 2008; WILLARD et al., 2012).

Pacientes com Cushing costumam apresentar alterações no hemograma compatíveis com “leucograma de estresse”, que é caracterizado pela neutrofilia madura (com hipersegmentação), linfopenia, eosinopenia e monocitose (HERRTAGE & RAMSEY, 2015). Na doença, os neutrófilos hipersegmentados ocorrem porque o excesso de cortisol prolonga o tempo de meia-vida dos neutrófilos maduros na circulação. A linfopenia ocorre por redistribuição, apoptose e inibição da liberação de linfócitos por ação direta do hipercortisolismo (NELSON & COUTO, 2023). A paciente do presente relatado apresentou neutrófilos hipersegmentados e

linfopenia em apenas uma avaliação (T5), justamente quando demonstrou uma maior manifestação clínica da doença.

A ultrassonografia abdominal é uma ferramenta amplamente utilizada na avaliação das glândulas adrenais em cães, sendo fundamental tanto para auxiliar na diferenciação entre os subtipos da doença (adrenal ou hipófise dependente) quanto para apoiar a suspeita clínica da doença por meio da adrenomegalia (MELIAN et al., 2021). No entanto, o exame apresenta limitações relacionada à variabilidade técnica e à subjetividade na interpretação das imagens, especialmente quando realizado por diferentes profissionais. Segundo Herrtage & Ramsey (2015), distinguir de forma consistente glândulas adrenais normais, hiperplásicas ou neoplásicas é um desafio, visto que o diagnóstico de hiperplasia adrenal é, em grande parte, subjetivo. Além disso, embora em cães com Síndrome de Cushing hipófise-dependente as adrenais sejam geralmente simetricamente aumentadas e de formato preservado, pequenas variações na espessura ou no comprimento podem ocorrer entre diferentes avaliações ultrassonográficas, refletindo tanto diferenças técnicas quanto a ausência de padronização entre operadores (MELIAN et al., 2021). No caso em questão, as medidas das adrenais variaram entre os exames realizados, o que pode ser atribuído a essa variabilidade interobservador, e não necessariamente a alterações reais no tamanho das glândulas ao longo do tempo.

No presente caso, a dificuldade diagnóstica foi evidenciada pelos resultados negativos em dois testes rotineiros: o teste de supressão com baixa dose de dexametasona e o teste de estimulação com ACTH, que apresentaram valores dentro da normalidade. De acordo com Behrend & Kennis (2010) e De Marco (2015), embora esses testes sejam amplamente utilizados e possuam alta sensibilidade, há situações em que falham em confirmar o diagnóstico, especialmente em casos subdiagnosticados. Esse cenário foi observado na paciente, cuja forte suspeita clínica persistia apesar dos exames convencionais negativarem.

Nessas situações, a literatura aponta a necessidade de recorrer a exames complementares menos rotineiros, como a dosagem de esteroides adrenais intermediários (BENNAIM et al., 2019). A mensuração da 17-OHP no presente caso revelou níveis muito acima da referência, confirmando o diagnóstico. Esse achado está em consonância com Behrend et al (2013), que destacou o papel da 17-OHP em identificar pacientes nos quais o cortisol se mantém dentro da normalidade, mas há

excesso de produção de precursores esteroidais. Assim, o caso reforça a importância de considerar essa ferramenta diagnóstica em cães que apresentam manifestações clínicas consistentes, mas testes clássicos inconclusivos.

Outro aspecto relevante foi a presença de múltiplas comorbidades, como hipertensão, proteinúria e infecção concomitante por *Leptospira* sp. Esses fatores interferiram tanto no diagnóstico diferencial quanto na abordagem terapêutica. Segundo Herrtage & Ramsey (2015), a Síndrome de Cushing frequentemente cursa com doenças concomitantes, o que pode agravar o quadro clínico e impactar no prognóstico. No caso, a proteinúria persistente, associada à hipertensão, reforça a necessidade de monitoramento contínuo e ajuste terapêutico individualizado.

O tratamento instituído com trilostano demonstrou eficácia clínica, com melhora do escore corporal e redução da polifagia, mesmo diante da manutenção de algumas alterações laboratoriais. A resposta positiva à terapia reforça as evidências de que o trilostano é o fármaco de escolha no manejo de cães com Cushing, por promover inibição reversível da síntese de cortisol (NEIGER et al., 2007; BEHREND & KENNIS, 2010). O ajuste da dose ao longo do acompanhamento foi fundamental para alcançar maior estabilidade clínica, corroborando a recomendação da literatura sobre a necessidade de monitoramento frequente e individualizado durante o tratamento (HERRTAGE & RAMSEY, 2015).

O acompanhamento de cães com a doença deve ser contínuo e criterioso, englobando tanto a avaliação clínica quanto exames laboratoriais para verificar a eficácia terapêutica e prevenir complicações. De acordo com Behrend et al (2013) e Herrtage & Ramsey (2015), o principal exame de monitoramento é o teste de estimulação com ACTH, realizado de 10 a 14 dias após o início do tratamento com trilostano e repetido periodicamente, visando manter o cortisol pós-ACTH entre 2 e 5 µg/dL, faixa que indica controle adequado sem risco de hipoadrenocorticismo iatrogênico. O hemograma e perfil bioquímico – especialmente ALT, FA, ureia, creatinina e eletrólitos – são essenciais para avaliar a função hepática, renal e o equilíbrio eletrolítico, observando-se que a redução ou normalização da FA e a redução de ALT refletem melhora metabólica. A urinálise é importante para identificar possíveis infecções urinárias secundárias, comuns na doença (NELSON & COUTO, 2023; IRIS, 2023). A mensuração periódica da pressão arterial sistêmica também é necessária, visto que a hipertensão é comum de acontecer em pacientes

com Cushing, podendo persistir mesmo durante o tratamento (BEHREND, 2014). A correlação desses achados laboratoriais com a evolução clínica sintomática permite ajustar o tratamento e garantir um manejo mais seguro e eficaz a longo prazo.

Assim, o presente relato ilustra os desafios diagnósticos impostos pelos casos subdiagnosticados de Síndrome de Cushing e a relevância da dosagem de 17-OHP como ferramenta complementar. Além disso, destaca-se a importância de uma abordagem integrada, que considere não apenas o controle dos sinais clínicos da Síndrome, mas também o manejo das comorbidades, visando à melhora da qualidade de vida do paciente.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Síndrome de Cushing em cães configura-se como uma endocrinopatia crônica e progressiva, cuja apresentação clínica pode passar despercebida devido à variedade e inespecificidade de sinais clínicos, muitas vezes semelhantes aos de outras enfermidades. O diagnóstico exige associação de manifestações clínicas, exames laboratoriais e testes específicos, como o de supressão com dexametasona e a estimulação com ACTH. Em situações em que a suspeita clínica persiste, pode ser necessária a utilização de exames não rotineiros, como a dosagem de 17-OHP. O tratamento deve ser individualizado, sendo o trilostano a principal opção terapêutica. Dessa forma, a detecção precoce e o manejo adequado são essenciais para garantir qualidade de vida aos cães acometidos.

**TABELA 1 – Análise comparativa das variáveis bioquímicas de paciente com Síndrome de Cushing realizadas ao longo do estudo em amostras sanguíneas coletadas no HV-UFGM**

Bioquímica sérica	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	Referência
Ureia (mg/dL)	-	28,01	25,73	55,10	45,01	64,77*	41,20	89,88*	20-56
Creatinina (mg/dL)	-	0,31	0,42	0,79	0,6	0,51	0,6	0,88	0,5-1,5
ALT (U/dL)	-	84	79,7	142,2*	385*	73,3	36,7	155,95*	21-102
AST (U/dL)	-	37,2	18,6	34,41	100,9	23,3	18,4	43,9	21-102
Fosfate alcalina (mg/dL)	-	948,4*	1070,45*	2027*	-	2683,8*	1606,5*	941,27*	20-156
Gama GT (U/dL)	-	28,4*	38*	64,3*	256,7*	45,85*	25,3*	44,75*	1,2-8
Glicose (mg/dL)	-	86,8	80,3	97,54	82,9	79	85,2	83,3	76-119
Amilase (U/dL)	-	1673,0*	2008,9*	2185,4*	1981,3*	2483,5*	3801,5*	2614,4*	500-1500
Proteína total (g/dL)	-	5,92	6,77	7,33*	6,21	5,76	7,57*	7,54*	5,4-7,1
Albumina (g/dL)	-	3,33	3,33	3,03	3,27	2,77	3,80*	3,60*	2,3-3,3
Globulina (g/dL)	-	2,59	3,44	4,30*	2,94	3	3,77	3,94*	3,1-3,8
Colesterol (mg/dL)	209,1	183,8	-	256,1	-	-	203,1	-	135-278
Triglicérides (mg/dL)	179,26	125,09	-	67,44	-	-	57,22	-	40-169

\*Valores acima da referência estabelecida para a espécie.

mg = miligrama dL= decilitro U= unidades convencionais g = grama

Fonte: Elaborado pelo autor com base nos dados de prontuários do HV-UFGM – Valores de referência adaptados de KANEKKO, J. Clinical Biochemistry of Domestic Animals (2008).

## 6. REFERÊNCIAS

- ACIERNO, M. J. et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 6, p. 1803-1822, 2018.
- ALENZA, M. D. P. Hyperadrenocorticism: Are We Over-diagnosing it? In: SEVC - ANNUAL CONFERENCE, Barcelona. **Annual Conference**. Barcelona: South European Veterinary, 2011.
- ALENZA, M.D.P; MELIÁN, C. Hyperadrenocorticism in Dogs. In: ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C.; CÔTÉ, Etienne. **Textbook of veterinary internal medicine**. 8. ed. St. Louis: Elsevier Canada, v. 2, cap. 306, p. 4345–4389, 2017.
- ARENAS, C.; MELIAN, C.; PÉREZ-ALENZA, M. D. Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 2, p. 473–480, 2014.
- BEHREND, E. N.; KENNIS, R. Atypical Cushing's Syndrome in Dogs: Arguments For and Against. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p. 285-296, mar. 2010.
- BEHREND, E. N. et al. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Hoboken, v. 27, n. 6, p. 1292–1304, nov./dez. 2013.
- BEHREND, E. N; Cushing's Syndrome (Hyperadrenocorticism) in Dogs. In: FELDMAN, Edward C.; NELSON, Richard W.; REUSCH, Claudia E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. Catharine R. **Canine and feline endocrinology**. 4. ed. St. Louis: Saunders. Seção 4, cap. 10, p. 377–451, 2014.
- BENNAIM, M.; SHIEL, R. E.; MOONEY, C. T. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. **The Veterinary Journal**, v. 252, e105342, out. 2019.

BENNAIM, M.; SHIEL, R. E.; MOONEY, C. T. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests. **The Veterinary Journal**, v. 252, e105343, out. 2019.

BROWN, S. A. Pathophysiology of Systemic Hypertension. **Small Animal Internal Medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders. p. 472-476, 2010.

CAROTENUTO, G. *et al.* Cushing's syndrome - an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. **Open Veterinary Journal**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 27–32, 2019.

DE MARCO, V. Hiperadrenocorticismo em cães. In: JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery (1ed.). **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 2. v. São Paulo: Roca, 2015. cap. 187, p. 3926–3955, 2015.

GRECO, D. S. Hyperadrenocorticism (Cushing's Syndrome). In: Feldman, E. C.; Nelson, R. W. **Canine and Feline Endocrinology**, 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p. 377–451, 2012.

GRECO, D. S. Cushing disease (pituitary-dependent hyperadrenocorticism) in animals. In: **Merck Veterinary Manual** – Professional Version. Disponível em: <https://www.merckvetmanual.com/endocrine-system/the-pituitary-gland/Cushing-disease-pituitary-dependent-hyperadrenocorticism-in-animals>. Acesso em: 15 out. 2025. Revisado em: set. 2024.

GRIEBSCH, C. Canine hyperadrenocorticism – diagnosis. **Veterinary Ireland Journal**, v. 8, n. 9, set. 2018.

HERRTAGE, M. E.; RAMSEY, I. K. Hyperadrenocorticism (Cushing's Syndrome). In: MOONEY, Carmel T.; PETERSON, Mark E. (ed.). **BSAVA manual de endocrinologia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2015. cap. 16, p. 254–289, 2015.

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY (IRIS). **IRIS Staging of CKD** (modified in 2023). [S.I.]: IRIS, 2023.

LITTMAN, M. P.; ROBERTSON, J. L.; BOVÉE, K. C. Spontaneous systemic hypertension in dogs: five cases (1981–1983). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 193, n. 4, p. 486-494, 15 ago. 1988.

MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENZA, M. D.; PETERSON, M. E. Canine Hyperadrenocorticism. **Veterinary Internal Medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders, 7. ed. v. 2, 2010.

MELIÁN, C. et al. Ultrasound evaluation of adrenal gland size in clinically healthy dogs and in dogs with hyperadrenocorticism. **VetRecord**, 28 jan. 2021.

MENDLEAU, L.; HNILICA, K. A. Canine Hyperadrenocorticism (Cushing's Disease). **Small Animal Dermatology: A Color Atlas and Therapeutic Guide**. Missouri: Elsevier by Saunders, 4. ed. p. 311–318, 2017.

NEIGER, R.; RAMSEY, I. K.; Treatment of canine hyperadrenocorticism. **In Practice**, v. 29, n. 9, p. 512, out. 2007.

NELSON, Richard W.; COUTO, C. Guillermo. **Medicina interna de pequenos animais**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. cap. 50, p. 857– 878, 2023.

PETERSON, M. E. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 22, n. 2, p. 2-11, 2007.

RISTIC, J. M. E. et al. The use of 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Hoboken, v. 16, p. 433–439, 2002.

ROGERS, W. A.; RUEBNER, B. H. A retrospective study of probable glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 170, n. 6, p. 603-606, 15 mar. 1977.

SEPEZY, L. M. et al. Vacuolar hepatopathy in dogs: 336 cases (1993–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 2, p. 246- 252, 15 jul. 2006.

SILVA, E. R. D. F. S. et al. Leptospirose Canina: Revisão de Literatura. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, ano 17, n. 34, jan. 2020.

SOARES, F. A. C. Hipertensão arterial sistêmica em cães e gatos: atualização terapêutica. 2010. 38f. Trabalho Técnico-Científico de Conclusão de Curso (Monografia) - Faculdade de Veterinária, **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, 2010.

TERRA, E. M.; FERREIRA, T. M. M. R.; RODRIGUES, L. Neoplasias hepáticas. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. D. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Roca, Cap. 31, p. 414-421, 2016.

TOMLINSON, J. W.; STEWART, P. M. Cortisol metabolism and the role of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 15, n. 1, p. 61-78, mar. 2001.

VIANA, Antônio Fernando Bretas. **Guia terapêutico veterinário**. 5. ed. Belo Horizonte: Editora CEM, p. 66. 2024.

WAKI, M. F. et al. Classificação em estágios da doença renal crônica em cães e gatos - abordagem clínica, laboratorial e terapêutica. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 40, n. 10, p. 2226-2234, out. 2010.

WILLARD, M. D., TVEDTENT, H. **Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods**. 5 ed. [S.I.]: Elsevier, 2012.

XENOULIS, P. G. et al. Chronic pancreatitis in dogs and cats. **Compendium on Continuing Education for The Practicing Veterinarian**, v. 30, n. 3, p. 166-180, mar. 2008.