

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v17n9e1454>

## Hipercortisolismo ACTH-dependente em cadela Shih-tzu: Relato de caso

Daiane Lopes Ventura<sup>1\*</sup>, Fabricio Lorenzini Aranha Machado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médica Veterinária, Pós-graduanda em Endocrinologia e Metabologia de Cães e Gatos pela Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup>Médico Veterinário. Mestre e Professor da Universidade Anhembi Morumbi, Diretor da Associação Brasileira de Endocrinologia Veterinária, São Paulo, São Paulo, Brasil.

\*Autor para correspondência, e-mail: [daianelopesventura@gmail.com](mailto:daianelopesventura@gmail.com)

**Resumo.** O hiperadrenocorticismo é uma condição clínica endógena de ocorrência natural ou espontâneo, também conhecido em medicina veterinária como Síndrome de Cushing. Trata-se de uma doença endócrina comumente diagnosticada em cães de meia idade a idosos. É caracterizada por altas concentrações crônicas de glicocorticoides sanguíneos que acarretam alterações laboratoriais e manifestações clínicas como poliúria, polidipsia, polifagia, alterações dermatológicas, abdome pendular, atrofia muscular, entre outras. Etiologicamente é classificado em espontâneo, relacionado a adenomas hipofisários secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), representando de 80 a 85% dos casos ou tumores adrenocorticais secretores de cortisol, correspondendo de 15 a 20% dos casos de hiperadrenocorticismo canino. Ainda podemos classificar o hipercortisolismo em iatrogênico. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo relatar o caso de uma paciente da espécie canina, fêmea, da raça Shih-tzu, castrada, de 13 anos que foi diagnosticada com hipercortisolismo a partir da correlação das manifestações clínicas, achados dos exames físicos, alterações laboratoriais e por determinações hormonais (teste de supressão com baixa dose de dexametasona e ACTH plasmático) compatíveis com hipercortisolismo ACTH dependente. O tratamento farmacológico instituído foi o Trilostano demonstrando bom controle clínico e laboratorial após 30 dias de uso.

**Palavras chave:** Distúrbio metabólico, glândula adrenal, hipercortisolismo, síndrome de Cushing, trilostano

## *ACTH-dependent hypercortisolism in a female Shih-Tzu: Case report*

**Abstract.** Hyperadrenocorticism is a clinical condition of naturally or spontaneously occurring endogenous hypercortisolism, also known in veterinary medicine as Cushing's Syndrome. It is an endocrine disease commonly diagnosed in middle-aged to elderly dogs. It is characterized by high chronic concentrations of blood glucocorticoids that lead to laboratory alterations and clinical manifestations such as polyuria, polydipsia, polyphagia, dermatological alterations, pendular abdomen and muscle atrophy, among others. Etiologically, it is classified as spontaneous, related to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) -secreting pituitary adenomas, representing 80 to 85% cases, or cortisol-secreting adrenocortical tumors, corresponding to 15 to 20% cases of canine hyperadrenocorticism. We can also classify hypercortisolism as iatrogenic. Thus, the present study aimed to report the case of a 13-year-old female Shih-tzu, spayed, female patient who was diagnosed with hypercortisolism based on the correlation of clinical manifestations, physical examination findings, laboratory alterations and hormonal determinations (suppression test with low dose of dexamethasone and plasma ACTH) compatible with ACTH-dependent hypercortisolism. The pharmacological treatment instituted was Trilostane, demonstrating good clinical and laboratory control after 30 days of treatment.

**Keywords:** Metabolic disorder, adrenal gland, hypercortisolism, Cushing's syndrome, trilostane

## ***Hipercortisolismo dependiente de ACTH en hembra canina Shih-tzu: Reporte de un caso***

**Resumen.** El hiperadrenocorticismo es una condición clínica de hipercortisolismo endógeno que ocurre de forma natural o espontánea, también conocido en medicina veterinaria como síndrome de Cushing. Es una enfermedad endocrina comúnmente diagnosticada en perros de mediana edad y ancianos. Se caracteriza por altas concentraciones crónicas de glucocorticoides en sangre que conducen a alteraciones de laboratorio y manifestaciones clínicas como poliuria, polidipsia, polifagia, alteraciones dermatológicas, abdomen pendular, atrofia muscular, entre otras. Etiológicamente se clasifica como espontáneo, relacionado con adenomas hipofisarios secretores de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que representan del 80 al 85% de los casos, o tumores adrenocorticales secretores de cortisol, que corresponden al 15 al 20% de los casos de hiperadrenocorticismo canino. Todavía podemos clasificar el hipercortisolismo como iatrogénico. Así, el presente estudio tuvo como objetivo reportar el caso de una paciente femenina Shih-tzu de 13 años, esterilizada, a quien se le diagnosticó hipercortisolismo con base en la correlación de manifestaciones clínicas, hallazgos del examen físico, alteraciones de laboratorio y determinaciones hormonales (prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona y ACTH plasmática) compatible con hipercortisolismo dependiente de ACTH. El tratamiento farmacológico instaurado fue Trilostano, demostrando buen control clínico y de laboratorio a los 30 días de su uso.

**Palabras clave:** Trastorno metabólico, glándula suprarrenal, hipercortisolismo, síndrome de Cushing, trilostano

### **Introdução**

O hipercortisolismo (HC), também denominado como Síndrome de Cushing (SC) é uma das endocrinopatias mais comumente diagnosticada em cães e rara em gatos, caracterizada por altas concentrações sanguíneas de glicocorticoide ([De Marco, 2015](#)). Ocorre principalmente em cães de meia idade a idosos, com faixa etária média entre 7 e 14 anos ([Greco, 2007](#)). A doença pode acometer todas as raças, porém, Poodles, Yorkshires, Dachshunds, Beagles, Maltês, Lhasa Apso, Shih-Tzu, Cocker Spaniel, Golden Retriever, parecem ser os mais predispostos ([Behrend, 2015](#); [Fracassi et al., 2015](#)). Aparentemente não há predisposição sexual, embora estudos relatem maior prevalência em fêmeas ([Pöppel et al., 2016](#)). O HC pode ser de ocorrência natural (espontânea) ou iatrogênica. A forma espontânea é subclassificada como HC ACTH dependente e HC ACTH independente ([Galac et al., 2010](#)).

O HC ACTH dependente é a causa mais comum de hiperadrenocorticismo (HAC) espontâneo em cães, representando cerca de 80 a 85% dos casos ([Ettinger et al., 2017](#)), no qual, considera-se que mais de 90% desses cães apresentam tumor localizados na hipófise, comumente chamados de adenomas que são caracterizado por promover uma hipersecreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), resultando em hiperplasia adrenocortical bilateral e, conseqüentemente o aumento da secreção de glicocorticoide pelas glândulas adrenais ([Behrend, 2015](#); [Fracassi et al., 2015](#)). Outra forma de HC ACTH dependente é a síndrome ectópica de ACTH, sendo caracterizada pela presença de tumores extra hipofisários que possuem ações neuroendócrinas que secretam ACTH, porém, são mais raros em cães ([Castillo et al., 2014](#)).

O HC ACTH independente, é resultante da presença de tumor adrenocortical, correspondendo aproximadamente de 15 a 20% dos casos de HC canino ([Sanders et al., 2018](#)). Esses tumores são denominados de adenomas ou carcinomas, sendo raros os casos de tumores de adrenal bilateral ([Heritage & Ramsey, 2015](#)). Nessa situação, os tumores são independentes da secreção de ACTH hipofisário, a qual secreta grande quantidade de cortisol pela glândula adrenal resultando em retroalimentação negativa crônica e, portanto, causando atrofia do córtex da adrenal contralateral ([Helm et al., 2011](#)). O hipercortisolismo dependente de alimentos constitui uma forma rara do HC ACTH independente, sendo consequência da expressão de receptores aberrantes de polipeptídios inibidor

gástrico (GIP) que são estimulados a secretar cortisol diante a ingestão de alimentos, portanto, levando ao desenvolvimento da síndrome de Cushing ([Galac et al., 2008](#)).

O HC iatrogênico é resultado da administração prolongada de glicocorticoides exógenos para o tratamento de doenças alérgicas, autoimune, inflamatórias ou neoplásicas ([Kooistra & Galac, 2012](#)). O excesso de glicocorticoide promove a supressão das concentrações de CRH hipotalâmico e ACTH hipofisário, provocando atrofia bilateral das adrenais ([De Marco, 2015](#)).

O desenvolvimento das manifestações clínicas é de aparecimento lento e progressivo, resultante da exposição crônica e excessiva de glicocorticoide ([Feldman et al., 2014](#)). Tais características incluem poliúria, polidipsia, polifagia, ganho de peso, alopecia simétrica bilateral, abdome pendular, pele fina, pelo opaco e seco, hiperpigmentação e dispneia ([Feldman et al., 2014](#)), além de maior predisposição à complicação como diabetes mellitus, infecções recorrentes do trato urinário ou cutâneas e mucocele biliar ([Woolcock et al., 2016](#)).

O diagnóstico presuntivo baseia-se no histórico clínico e avaliação do exame físico do paciente, associado aos achados dos exames laboratoriais e exames de imagem. A confirmação do diagnóstico consiste na realização dos testes hormonais específicos como o teste de supressão com baixa dose de dexametasona (TSBDD) e o teste de estimulação com ACTH (TEACH). A diferenciação da etiologia do HC ACTH dependente e independente é feita a partir do teste de supressão com alta dose de dexametasona (TSADD) e a mensuração de ACTH plasmático. Além disso, os métodos de diagnósticos por imagem como ultrassonografia abdominal, ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC) podem ser extremamente úteis para essa diferenciação ([De Marco, 2015](#)).

O tratamento do HC canino depende da origem etiológica da doença, podendo ser clínico pela utilização de fármacos como o mitotano ou Trilostano, cirúrgico por meio da técnica de adrenalectomia, ou ainda pela hipofisectomia, técnica realizada apenas em alguns centros especializados ([De Marco, 2015](#)).

Este trabalho teve como objetivo relatar o caso de uma paciente canina, da raça Shih-Tzu de 13 anos diagnosticada com hiper cortisolismo ACTH dependente, enfatizando os aspectos clínicos e laboratoriais para o diagnóstico do HC e os métodos utilizados para diferenciação da etiologia da doença, assim como relatar a efetividade do tratamento instituído com Trilostano.

## Relato de caso

Foi atendido no dia oito de maio de 2023 em uma clínica particular na cidade de São Paulo, uma cadela da raça Shih-Tzu com 13 anos de idade, castrada, com 6 kg de peso corporal. O paciente apresentava protocolo de vacinação e vermifugação atualizados. Em anamnese, a queixa principal era presença de piodermite recidivante, poliúria, polidipsia e polifagia há 7 meses. Ofertava ração comercial não terapêutica sem cálculo de quantidade e número de refeições ao dia estabelecidos.

No exame físico, verificou-se escore de condição corporal (ECC) 5/9 e frequência cardíaca (FC): 132 bpm, pressão arterial sistólica (PAS) 140 mm/Hg. As alterações observadas consistiam em índice de massa muscular (IMM): 2/3, alopecia difusa em região toracolombar, colarinhos epidérmicos não pruriginosos ([Figura 1A](#) e [B](#)). Observou-se ainda pele com perda da elasticidade e hiperpigmentação na região de abdome ([Figura 2A](#) e [B](#)).

No mesmo dia da avaliação, tutora apresentou imagem ultrassonográfica realizada 6 meses antes da consulta endocrinológica, sendo evidenciado presença de estrutura nodular hiperecogênica medindo cerca de 1,27 cm x 0,85 cm em polo cranial da glândula adrenal direita ([Figura 3](#)).

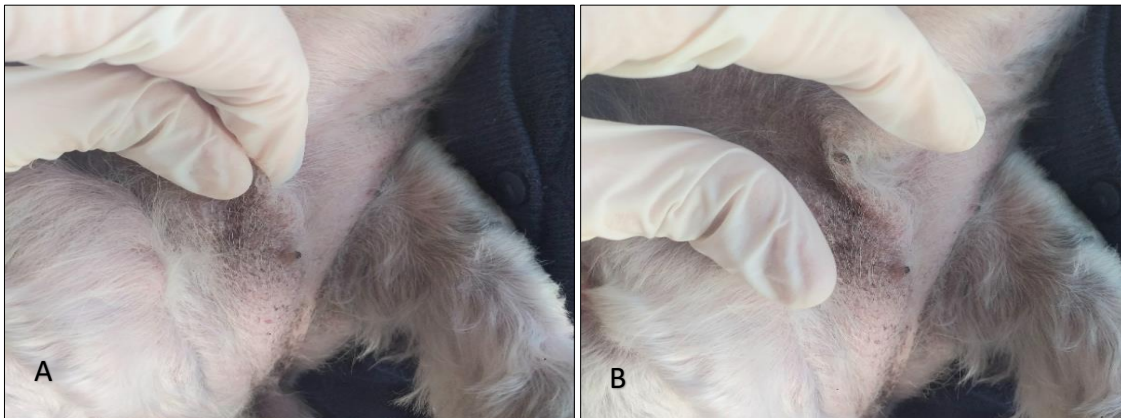
Diante desta informação, das manifestações clínicas apresentadas pela paciente e pelos achados de exame físico, suspeitou-se de hiper cortisolismo ACTH independente, com consequente preparo do animal (jejum de 12 horas), para a realização dos exames complementares: hemograma, bioquímica sérica como alanino-aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), mensuração sérica de triglicérides e colesterol, albumina, uréia, creatinina, glicose, urinálise e novo exame ultrassonográfico para avaliação das glândulas adrenais e monitoramento da estrutura nodular em glândula adrenal direita.

No hemograma, foi observado discreta elevação da hemoglobina, hematócrito e proteína total e leucopenia ao leucograma ([Tabela 1](#)). Em relação a bioquímica sérica, evidenciou aumento da atividade

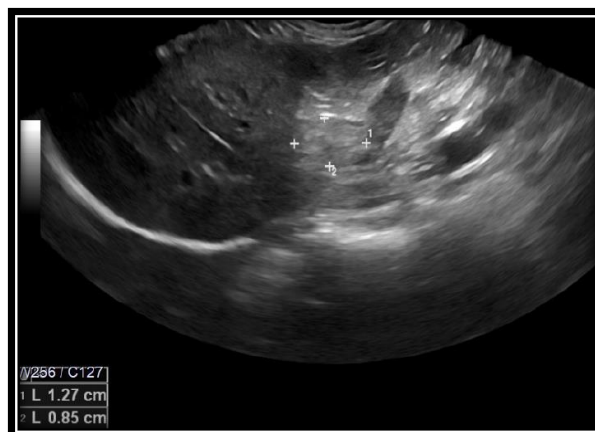
das enzimas ALT e FA, além de discreto aumento de colesterol e acentuado aumento de triglicérides. Demais parâmetros apresentaram-se dentro dos limites da normalidade ([Tabela 2](#)). Em urinálise, notou-se diminuição da densidade urinária (1.018) como achado mais relevante, sendo valor de referência 1.025 a 1.045.



**Figura 1.** A – Áreas de alopecia em região de tórax e lombar. B – Alopecia difusa em região toracolombar e colarinhos epidérmicos. Fêmea canina, Shih-Tzu, 13 anos de idade.



**Figura 2.** A – Avaliação da elasticidade da pele na região ventral do abdome, segurando o tecido entre o polegar e o indicador afim de formar uma “tenda”. B – A perda da elasticidade permite que a pele permaneça em forma de “tenda”.



**Figura 3.** Imagem ultrassonográfica da glândula adrenal direita. Observa estrutura hiperecogênica de aproximadamente 1,27 x 0,85 cm em polo cranial. **Fonte:** Laboratório VoxVet Medicina Diagnostica, São Paulo – SP, 2023.

A avaliação ultrassonográfica revelou fígado com dimensões discretamente aumentadas, contornos regulares, ecogenicidade elevada e ecotextura homogênea; vesícula biliar repleta, com discreta quantidade de lama biliar e discretas concreções em permeio, contorno regular e parede fina. Adrenal esquerda com dimensões: 1,93 cm x 0,56 cm x 0,70 e adrenal direita com dimensões: 2,58 cm x 1.06 x 0,57 cm, (comprimento x polo cranial x polo caudal), com ecogenicidade mista devido a presença de



área hiperecogênica, homogênea, com contornos definidos e regulares, medindo cerca 1,27 x 0,93 cm em polo cranial. (Figura 4).

**Tabela 1.** Hemograma de uma canina, Shih-Tzu, 13 anos, realizado em maio de 2023, antes do tratamento do hiper cortisolismo.

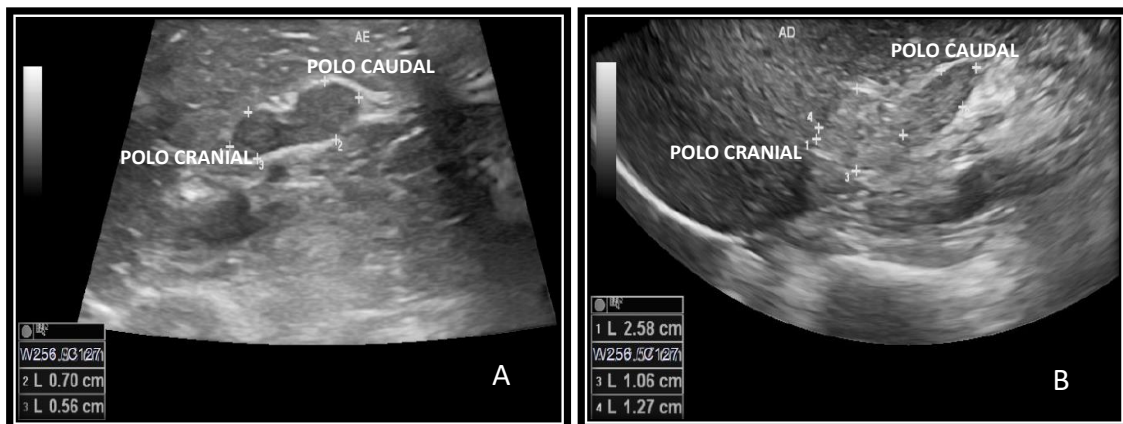
Parâmetro	Resultados	Valores de Referências
<b>Eritrograma</b>		
Eritrócitos	7.2	5,7 - 7,4 milhões/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	15.2	14 - 18 g/dL
Hematócrito	48	38 - 47%
<b>Leucograma</b>		
	<b>Valores absolutos, /mm<sup>3</sup></b>	<b>Absolutos</b>
Leucócitos	8.2	6.000 a 17.000
Segmentados	7.462	3.300 - 18.800
Eosinófilos	82	60 - 1.400
Linfócitos	492	780 - 6.400
Monócitos	164	60 - 960
Plaquetas	341.000	200 - 500 mil/mm <sup>3</sup>
Proteína Total	8.6	6 - 8 g/dL

**Fonte:** Laboratório VoxVet Medicina Diagnostica, São Paulo – SP, 2023.

**Tabela 2.** Perfil bioquímico de uma canina, Shih-Tzu, 13 anos, realizado em maio de 2023, antes do tratamento do hiper cortisolismo

Parâmetros	Resultados	Valores de Referências
Albumina	3.80	2.3 - 3.8g/dL
Colesterol	329.00	116 - 300 mg/dL
Creatinina	1.16	0.5 - 1.6 mg/dL
Fosfatase alcalina (FA)	240.50	10.0 - 96 U.I/L
Glicose	80	60 - 118 mg/dL
Alanina aminotransferase (ALT)	171.10	7 - 92 U.I/L
Triglicérides	630	15 - 150 mg/dL
Ureia	49.30	10 - 60 mg/dL

**Fonte:** Laboratório VoxVet Medicina Diagnostica, São Paulo – SP, 2023.



**Figura 4** Imagens ultrassonográficas das glândulas adrenais. **A** – Adrenal esquerda, medindo 1,93 cm x 0,56 cm x 0,70 cm. **B** – Adrenal direita, medindo 2,58 cm x 1,06 x 0,57 cm. **Fonte:** Laboratório VoxVet Medicina Diagnostica, São Paulo – SP, 2023.

Mediante as alterações laboratoriais e achados ultrassonográficos, foi instituído tratamento clínico via oral inicial por 60 dias com Silimarina (20 mg/kg a cada 12 horas), ácido ursodeoxicólico (7,5 mg/kg a cada 12 horas), Ômega 3 (150 mg/kg a cada 24 horas) e Bezafibrato (5 mg/kg a cada 24 horas). Recomendou-se a troca da ração atual pela dieta coadjuvante de obesidade, na quantidade 113 g/dia, dividido em duas a três refeições por dia.

Para a confirmação do HC, foi solicitado o TSBDD com três coletas, utilizando o método de radio-imuno-ensaio (RIE), apresentando resultado consistente com o diagnóstico de hiper cortisolismo (Tabela 3). Diante dessa confirmação e pela persistência do nódulo em glândula adrenal direita, foi solicitado a mensuração de ACTH plasmático pelo método quimioluminescência (QLM) com resultado compatível de hiper cortisolismo ACTH dependente (Tabela 4), desta forma, conclui-se que o nódulo em polo cranial da glândula adrenal direita parece não funcional ou pelo menos não secretor de cortisol, conhecidos também como incidentalomas.

**Tabela 3.** Teste de supressão com baixa dose de dexametasona de uma canina, Shih-Tzu, 13 anos, realizado em junho de 2023, para o diagnóstico do hipercortisolismo

Parâmetros	Resultados	Valores de Referência	Método
Cortisol Basal	3,17	1 - 4.6 µg/dL	RIE
Cortisol pós 4 h	0.49	< 0.9 µg/dL	RIE
Cortisol pós 8 h	1,26	< 0.9 µg/dL	RIE

Fonte: PROVET®, São Paulo – SP, 2023.

**Tabela 4.** Dosagem de ACTH plasmático de uma canina, Shih-Tzu, 13 anos para a diferenciação da etiologia ACTH dependente e ACTH independente, realizado em junho de 2023

Parâmetros	Resultados	Valores de Referência	Método
ACTH	97.3	10 - 45/dL	QLM

Fonte: PROVET® São Paulo – SP, 2023.

Após confirmar o diagnóstico de HC ACTH dependente, foi instituído a terapia com Trilostano (Vetoryl®) (0,5 mg/kg a cada 12 horas) juntamente com alimentação, visto que o fármaco é melhor absorvido na presença de gordura. Para o monitoramento do HC, foi solicitado o teste de estimulação com ACTH (TEACH), além da dosagem eletrolítica de sódio e potássio no 10º dia de tratamento ([Tabela 5](#)).

**Tabela 5.** Teste de estimulação com ACTH, quatro horas após a administração do Trilostano no 10º dia de tratamento, na dose de 0,5 mg/kg a cada 12 horas, de uma canina, Shih-Tzu, 13 anos, realizado em junho de 2023

Parâmetros	Resultados	Valores de Referência	Método
Cortisol Basal	2.16	1 - 4.6 µg/dL	RIE
Cortisol 1 H pós ACTH	9.48	2 - 5 µg/dL	RIE
Sódio	148	143 a 156 mmol/L	
Potássio	4.2	3,9 a 5,0 mmol/L	

Fonte: PROVET® São Paulo – SP, 2023.

Quanto as alterações metabólicas geradas pela doença, foi solicitado bioquímica sérica: ALT e FA, triglicérides colesterol e urinálise 30 dias após o tratamento com Trilostano e coadjuvantes ([Tabela 6](#)), observando melhora no bioquímico e da densidade urinária.

**Tabela 6.** Perfil bioquímico e urinálise após 30 dias de tratamento com Trilostano e coadjuvantes, de uma canina Shih-Tzu, 13 anos, realizado em julho de 2023

Parâmetros	Resultados	Valores de Referencias
Fosfatase alcalina (FA)	152	10.0 - 96 U.I/L
Alanina aminotransferase (ALT)	85.5	7 - 92 U.I/L
Triglicérides	151	15 - 150 mg/dL
Colesterol	260	116 - 300 mg/dL
Urinálise	1.026	1.0,25 – 1.045

Fonte: Laboratório VoxVet Medicina Diagnostica, São Paulo – SP, 2023.

No 15º dia de tratamento do HC a paciente foi reavaliada e a tutora relatou melhora significativa das manifestações clínicas como poliúria, polidipsia e polifagia. Considerando 15 dias um prazo curto de tratamento com o Trilostano, a dose inicial foi mantida mesmo com o TEACH acima do valor de referência. Foi solicitado um novo TEACH, após 30 dias de tratamento com mensuração de sódio e potássio ([Tabela 7](#)), no qual, observa-se o TEACH e eletrólitos compatível com bom controle do HC.

**Tabela 7.** Teste de estimulação com ACTH, quatro horas após a administração do Trilostano no 30º dia de tratamento, na dose de 0,5mg/kg a cada 12 horas, de uma canina, Shih-Tzu, 13 anos, realizado em julho de 2023

Parâmetros	Resultados	Valores de Referência	Método
Cortisol Basal	3.75	1 – 4.6 µg/dL	RIE
Cortisol 1 H pós ACTH	4.17	2 – 5 µg/dL	RIE
Sódio	150	143 a 156 mmol/L	
Potássio	4.4	3,9 a 5,0 mmol/L	

Fonte: PROVET® São Paulo – SP, 2023.

Após os resultados laboratoriais associados a dados de anamnese e exame físico indicando bom controle terapêutico, a dose do Trilostano foi mantida, assim como administração do ômega 3. As demais medicações prescritas anteriormente foram administradas por mais 30 dias. Foi recomendado uma nova avaliação com 90 dias ou antes caso a paciente apresentasse alguma piora clínica.

## Discussão

A suspeita do HC baseia-se na avaliação dos sinais e sintomas clínicos, achados dos exames físicos, resultados dos exames laboratoriais, associado aos exames de imagem. Os testes endócrinos só devem ser realizados quando houver manifestações clínicas ou alterações laboratoriais consistentes com a doença ([Behrend et al., 2013](#)), demonstrando no caso relatado a necessidade de investigação e consequente confirmação diagnóstica do HC.

Considerando as informações do caso clínico, é possível correlacionar a história clínica com a suspeita diagnóstica, pois o caso relatado foi de uma paciente canina, da raça Shih-Tzu e com 13 anos de idade, fato este demonstrado por ([De Marco, 2015](#)) quando se refere que o HAC é uma das endocrinopatias mais comumente diagnosticada em cães, sendo esta raça parecer mais propensa a desenvolver a doença em questão ([Behrend, 2015](#); [Fracassi et al., 2015](#)) e na faixa etária de maior incidência ([Greco, 2007](#)). Segundo ([Paiva et al., 2004](#)), cães da raça pequena (abaixo de 20 kg) são mais predispostos a desenvolver o HC ACTH dependente, enquanto cães de raças grandes (acima de 20 kg) são mais predispostos a desenvolver o HC ACTH independente. [Gallelli et al. \(2010\)](#) mencionam que a incidência de HC ACTH dependente é maior em fêmeas (74,8%) do que em machos (25,2%). Dados que corroboram com a paciente relatada no estudo.

Os sinais clínicos apresentados pela paciente como poliúria, polidipsia e piodermite estão entre os mais relatados por [Behrend et al. \(2013\)](#). Os achados de exame físico como perda de massa muscular, diminuição da elasticidade da pele, colarinhos epidérmicos, além de alopecia difusa e presença de hiperpigmentação sustentam a suspeita de HC de acordo com ([Feldman et al., 2014](#)). Tal alteração dermatológica é resultante da imunossupressão causada pelo excesso de cortisol, tornando a pele mais susceptível à infecção ([Behrend, 2015](#)). A perda da elasticidade cutânea ocorre devido aos efeitos dos glicocorticoides inibindo a divisão dos queratinócitos e dos fibroblastos, dessa forma, reduzindo a síntese e secreção de colágeno ([Elias et al., 2015](#)).

Seguindo as recomendações da literatura ([Behrend, 2015](#); [Peterson, 2007](#)) foi analisado o exame clínico-patológico e a ultrassonografia com o intuito de avaliar o estado clínico geral da paciente. No hemograma só foi identificado uma discreta eritrocitose e não um leucograma de estresse, a qual é caracterizado por linfopenia, eosinopenia, monocitose e neutrofilia ([Peterson, 2007](#)).

No perfil bioquímico, o aumento da atividade FA é a anormalidade bioquímica mais encontrada, sendo justificada pela existência de uma isoforma específica da FA induzida pelos glicocorticoides endógenos ou exógenos ([De Marco, 2015](#)). Outros achados bioquímicos revelam o aumento da atividade de ALT, resultante da lesão hepática promovido por acúmulo de glicogênio no interior dos hepatócitos ([Herrtage & Ramsey, 2015](#)), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia ([Nelson & Couto, 2015](#)). Entretanto, no exposto relato o animal apresentou apenas aumento da atividade da FA e ALT; hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. A hiperlipidemia é em razão do excesso de glicocorticoide que estimula a lipólise, ocasionando o aumento de lipídeos e colesterol ([Behrend, 2015](#)).

Em relação ao exame de urina, a baixa densidade urinária identificada é um achado bastante frequente em cães com HC, normalmente inferior a 1.020 ([Smets et al., 2012](#)). Segundo [Nelson & Couto \(2015\)](#), a diminuição da densidade urinária é justificada pela presença de poliúria e polidipsia, manifestações clínicas referidas pela tutora.

O teste de SBDD realizado na paciente é visto como o teste de primeira escolha para o diagnóstico de HC ([Peterson, 2007](#)) devido a sua alta sensibilidade, que varia de 85 a 100 % ([De Marco, 2015](#)). A concentração do cortisol oito horas após a administração da dexametasona é o que determina o diagnóstico de HC ([Nelson & Couto, 2015](#)), como observado no resultado do teste do referido relato. Após a confirmação do diagnóstico, é importante fazer a diferenciação entre HC ACTH dependente do independente, porque o tratamento e o prognóstico diferem ([Behrend et al., 2013](#)). Para essa diferenciação pode se utilizar o valor do cortisol da amostra de 8 horas, pois resultados com mais de 50% de supressão em relação ao cortisol basal sugerem o HC ACTH dependente ([Nelson & Couto, 2015](#)), da mesma maneira obtida no resultado do exame da paciente.

A ultrassonografia abdominal é amplamente utilizada para auxiliar no diagnóstico e diferenciação do HC ([De Marco, 2015](#)). No presente relato, a imagem ultrassonográfica revelou hepatomegalia, resultante

da deposição de glicogênio, que por sua vez, é secundário ao catabolismo proteico promovido pelo excesso de glicocorticoide, resultando em atrofia e perda de massa muscular ([Behrend, 2015](#)). Conforme mencionado por [Nelson & Couto \(2015\)](#), também é considerado comum a identificação de cálculos de bexiga, massas metastáticas, além de distúrbios biliares como lama biliar densa e mucocele biliar.

Dentre outros achados ultrassonográficos do relato descrito, inclui hiperplasia bilateral com espessura do polo caudal da adrenal direita em 0,57cm e adrenal esquerda 0,7 cm. Estudos realizados por [Soulsby et al. \(2015\)](#), demonstraram que uma glândula adrenal pode ser considerada normal quando a espessura máxima do polo caudal for de 0,54 cm para cães menor de 10 kg. A paciente apresentava também estrutura nodular na adrenal direita, dessa forma, com intuito de diferenciar adequadamente a etiologia do HC, foi realizado a mensuração plasmática de ACTH, que por sua vez, estava acima dos valores de referência, concluindo-se assim o diagnóstico de HC ACTH dependente, corroborando com as informações citadas por ([Hanson et al., 2006](#)). Quanto ao nódulo de adrenal direita, sugere um achado incidental, pois não houve crescimento significativo ao longo dos seis meses. Conforme mencionado por [Cook et al. \(2014\)](#), incidentalomas tendem a ser pequenos, inferiores a dois cm e não invadir as estruturas próximas.

Diante da dislipidemia apresentada pelo animal, a prescrição feita corrobora com as informações obtidas pela literatura, visto que, o tratamento da hiperlipidemia consiste na utilização de dietas com baixo teor de gordura associado ao tratamento da endocrinopatia, entretanto, essa estratégia pode ser parcialmente eficaz, sendo necessário a utilização de fármaco hipolipemiante como bezafibrato ([De Marco et al., 2017](#)). A dose do bezafibrato utilizada foi de 5mg/kg/dia, sendo essa recomendada por ([Jericó & Maschietto, 2003](#)).

Com a confirmação do diagnóstico de HC ACTH dependente, o tratamento medicamentoso foi instituído. De acordo com a literatura, o Trilostano é o fármaco de escolha para o tratamento de HC ACTH dependente ([Nelson & Couto, 2015](#)), pois além de ser bem tolerado e eficaz na redução do excesso de cortisol em pelo menos 75 % dos casos ([De Marco, 2015](#)), atua por inibição competitiva da 3-Beta-hidroxisteroide-desidrogenase (3 $\beta$ -HSD), enzima essencial para biossíntese dos hormônios esteroides como glicocorticoides, mineralocorticoides, progesterona, andrógenos e estrógenos, por isso possui alta segurança terapêutica, bastando apenas interromper a sua administração para o retorno da esteroidogênese, dessa forma, promove menor efeito adverso que o mitotano e facilita no monitoramento do TEACTH ([Behrend, 2015](#)). A dose inicial recomenda é de 0,5 a 1 mg/kg a cada dose horas ([Nelson, 2010](#)), fato que vai ao encontro com a prescrição feita para a paciente.

Para o monitoramento da doença, recomenda-se realizar TEACTH com 10, 30 e 90 dias após o início do tratamento com Trilostano ([Behrend et al., 2013](#)). Conforme sugerido pela literatura, a paciente realizou os exames controles no décimo dia de tratamento, associado a mensuração sérica de sódio e potássio, visto que, o Trilostano é um inibidor competitivo da enzima 3  $\beta$ -HSD que pode afetar a atividade da enzima 11 $\beta$ -HSD (11-beta-hidroxisteroide desidrogenase) e suprimir a produção de cortisol e aldosterona ([Ramsey, 2010](#)).

Na avaliação eletrolítica do animal em estudo, observa-se sódio e potássio dentro da normalidade, porém, com as concentrações de cortisol acima do valor de referência (9,48  $\mu$ /d). Segundo [Behrend \(2015\)](#), as concentrações ideais de cortisol para cães que recebem Trilostano é de 1 a 5  $\mu$ /dL, mas se o cortisol pós ACTH estiver entre 5 a 9 $\mu$ g / dL e o cão estiver clinicamente bem, a dose do Trilostano pode ser mantida. Embora o resultado do cortisol pós ACTH do animal em estudo esteja acima do valor recomendado pela literatura, mas considerando a melhora significativa das manifestações clínicas como poliúria, polidipsia e polifagia referida pela tutora, a dose inicial foi mantida, assim como proposto por [Behrend \(2015\)](#) e sugerido um novo teste de estimulação para monitorar a resposta à terapia para HC ([Behrend et al., 2013](#)). Entretanto, no segundo TEACH nota-se bom controle do HC ACTH dependente, dessa forma, a evolução clínica ocorreu de forma favorável sem efeitos colaterais promovido pelo Trilostano como letargia, êmese e alterações eletrolíticas compatível com hipoadrenocorticismismo ([Nelson & Couto, 2015](#)). Administração a cada 12 horas e em menores doses promove resultados mais lentos, porém com menores efeitos adversos ([Cho et al., 2013](#)).

As alterações dos bioquímicos séricos e urinálise encontrada inicialmente aos exames da paciente, também foram acompanhados e avaliados durante o tratamento com objetivo de verificar a resposta



terapêutica. Corroborando com a evolução clínica favorável apresentada pelo animal em estudo, observa-se melhora dos triglicerídeos, colesterol, ALT e a FA (Arenas et al., 2014; Cho et al., 2013; Galac et al., 2010), além da urinálise, visto que ao iniciar o tratamento com o Trilostano, observa-se redução das manifestações clínicas como poliúria, polidipsia e polifagia de uma a sete semanas (Ruckstuhl & Neuhaus, 2006).

### Conclusão

O hiper cortisolismo é uma doença endócrina que apresenta uma enorme relevância dentro da rotina clínica veterinária. Uma vez que a exposição crônica induzida pelo excesso de glicocorticoide acarreta inúmeras manifestações clínicas e alterações metabólicas que interferem na qualidade de vida do paciente, faz-se necessário o conhecimento da fisiopatogenia e dos mecanismos envolvidos que levam o surgimento de tais alterações.

Entretanto, o diagnóstico do HC é compreendido em várias etapas como diagnóstico presuntivo, confirmatório e investigação etiológica, dessa forma, o presente relato concluiu sobre a importância de considerar os aspectos clínicos e laboratoriais para o direcionamento do diagnóstico correto do HC, enfatizando a utilização do TSBDD e a mensuração de ACTH plasmática para a diferenciação da etiologia, sendo esses critérios fundamentais para a escolha de uma conduta clínica mais adequada.

Ressalta ainda o grande valor do acompanhamento clínico e laboratorial do paciente portador do hiper cortisolismo, visto que, a doença pode causar alterações multissistêmicas que influenciam na menor sobrevivência do animal. Desta forma, o adequado tratamento instituído para corrigir as alterações metabólicas geradas pelo excesso dos glicocorticoides torna-se fundamental.

### Referências bibliográficas

- Arenas, C., Melián, C. & Pérez-Alenza, M. D. (2014). Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 473–480. <https://doi.org/10.1111/jvim.12303>.
- Behrend, E. N. (2015). Canine hyperadrenocorticism. In E. C. Feldman, R. W. Nelson, C. E. Reusch, J. Scott-Moncrieff & E. N. Behrend (Eds.), *Canine and feline endocrinology* (Vol. 4, pp. 377–451). Elsevier St. Louis, MO. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4456-5.00010-9>.
- Behrend, E. N., Kooistra, H. S., Nelson, R., Reusch, C. E. & Scott-Moncrieff, J. C. (2013). Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1292–1304. <https://doi.org/10.1111/jvim.12192>.
- Castillo, V. A., Pessina, P. P., Garcia, J. D., Hall, P., Galleli, M. F., Miceli, D. D. & Cabrera Blatter, M. F. (2014). Ectopic ACTH syndrome in a dog with a mesenteric neuroendocrine tumour: a case report. *Veterinari Medicin*, 59(7), 352–358. <https://doi.org/10.17221/7623-VETMED>.
- Cho, K., Kang, J., Chang, D., Na, K. & Yang, M. (2013). Efficacy of low-and high-dose trilostane treatment in dogs (< 5 kg) with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(1), 91–98. <https://doi.org/10.1111/jvim.12007>.
- Cook, A. K., Spaulding, K. A. & Edwards, J. F. (2014). Clinical findings in dogs with incidental adrenal gland lesions determined by ultrasonography: 151 cases (2007–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(10), 1181–1185. <https://doi.org/10.2460/javma.244.10.1181>.
- De Marco, V. (2015). Hiperadrenocorticismo canino. In M. Jericó, J. Andrade Neto & M. Kogika (Eds.). *Tratado de medicina interna de cães e gatos* (pp. 1691–1703).
- De Marco, V., Noronha, K. S., Casado, T. C., Nakandakare, E. R. & Florio, J. C. (2017). Therapy of canine hyperlipidemia with bezafibrate. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3), 717–722. <https://doi.org/10.1111/jvim.14701>.
- Elias, L. L. K., Rosa, F. F., Rodrigues, J. A. & Castro, M. (2015). Glândula adrenal. In M. M. Aires (Ed.), *Fisiologia* (pp. 1080–1095). Koogan Guanabara.
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C. & Cote, E. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine-eBook*. Elsevier Health Sciences.

- Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C. & Scott-Moncrieff, J. C. (2014). *Canine and feline endocrinology-e-book*. Elsevier health sciences.
- Fracassi, F., Corradini, S., Floriano, D., Boari, A., Aste, G., Pietra, M., Bergamini, P. F. & Dondi, F. (2015). Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. *Veterinary Record*, 176(2), 49. <https://doi.org/10.1136/vr.102546>.
- Galac, S., Buijtelts, J. J. C. W. M., Mol, J. A. & Kooistra, H. S. (2010). Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin–aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *The Veterinary Journal*, 183(1), 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.10.007>.
- Galac, S., Kars, V. J., Voorhout, G., Mol, J. A. & Kooistra, H. S. (2008). ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. *The Veterinary Journal*, 177(1), 141–143. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.04.008>.
- Gallelli, M. F., Blatter, M. F. C. & 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. *Research in Veterinary Science*, 88(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.06.011>.
- Greco, D. S. (2007). Hyperadrenocorticism associated with sex steroid excess. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(1), 12–17. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.02.002>.
- Hanson, J. M., Kooistra, H. S., Mol, J. A., Teske, E. & Meij, B. P. (2006). Plasma profiles of adrenocorticotrophic hormone, cortisol,  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone, and growth hormone in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism before and after hypophysectomy. *Journal of Endocrinology*, 190(3), 601–609. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06782>.
- Helm, J. R., McLauchlan, G., Boden, L. A., Frowde, P. E., Collings, A. J., Tebb, A. J., Elwood, C. M., Herrtage, M. E., Parkin, T. D. H. & Ramsey, I. K. (2011). A comparison of factors that influence survival in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism treated with mitotane or trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(2), 251–260. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0696.x>.
- Herrtage, M. E. & Ramsey, I. K. (2015). Hiperadrenocorticism em cães. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.), *Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos* (Vol. 4, pp. 254–289). Koog.
- Jericó, M. M. & Maschietto, L. A. (2003). Emprego do bezafibrato no tratamento da hipertrigliciridemia primária em Schnauzer. Relato de dois casos. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 40, 193. <https://doi.org/10.11606/issn.2318-3659.v40isupl.p193-193>.
- Kooistra, H. S. & Galac, S. (2012). Recent advances in the diagnosis of Cushing’s syndrome in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(1), 21–24. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.06.001>.
- Nelson, Nelson, R.W. (2010). Distúrbio da Glândula Adrenal -Hiperadrenocorticismo em cães In: Nelson, R.W & Couto, C.G (Eds.), *Medicina Interna de Pequenos Animais*, 4, 812 – 838. Rio de Janeiro, Elsevier.
- Paiva, I., Ribeiro, C., Gomes, L., Baptista, C., Gomes, F., Rito, M., Rebelo, O., Marnoto, D., Moura, C. & Leitão, F. (2004). Síndrome de Cushing ACTH-Dependente: Estudo retrospectivo de 43 casos. *Acta Médica Portuguesa*, 17(5), 367–374.
- Peterson, M. E. (2007). Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(1), 2–11. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.02.007>.
- Pöppl, Á. G., Coelho, I. C., Silveira, C. A., Moresco, M. B. & Carvalho, G. L. C. (2016). Frequency of endocrinopathies and characteristics of affected dogs and cats in southern Brazil (2004–2014). *Acta Scientiae Veterinariae*, 44, 1–9. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.81099>.
- Ramsey, I. K. (2010). Trilostane in dogs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(2), 269–283. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.10.008>.
- Ruckstuhl, K. & Neuhaus, P. (2006). *Sexual segregation in vertebrates*. Cambridge University Press.
- Sanders, K., Kooistra, H. S. & Galac, S. (2018). Treating canine Cushing’s syndrome: current options and future prospects. *The Veterinary Journal*, 241, 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.09.014>.
- Smets, P. M. Y., Lefebvre, H. P., Meij, B. P., Croubels, S., Meyer, E., Van de Maele, I. & Daminet, S. (2012). Long-term follow-up of renal function in dogs after treatment for ACTH-dependent

hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 565–574. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00915.x>.

Soulsby, S. N., Holland, M., Hudson, J. A. & Behrend, E. N. (2015). Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size compared to body weight in normal dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 56(3), 317–326. <https://doi.org/10.1111/vru.12236>.

Woolcock, A. D., Bugbee, A. C. & Creevy, K. E. (2016). Evaluation of baseline cortisol concentration to monitor efficacy of twice-daily administration of trilostane to dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 22 cases (2008–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 248(7), 814–821. <https://doi.org/10.2460/javma.248.7.814>.

**Histórico do artigo:**

**Recebido:** 30 de agosto de 2023

**Aprovado:** 6 de setembro de 2023

**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.