

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v18n01e1538>

Caracterização clínica e laboratorial de 131 casos (2016 – 2022) de hipercortisolismo ACTH-dependente canino

Andressa Canuto Rosa^{1*} , Alessandra Melchert² , Alessandra Martins Vargas³ 

¹Médica Veterinária Graduada pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Botucatu, São Paulo, Brasil e Pós-graduanda em Endocrinologia e Metabologia de Cães e Gatos pela Associação Nacional dos Clínicos Veterinários de Pequenos Animais de São Paulo (ANCLIVEPA-SP), Brasil.

²Médica Veterinária Graduada, Mestre e Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica pela UNESP e Professora Ass. Dra. na UNESP, Departamento de Clínica Médica de Pequenos Animais, Botucatu, São Paulo, Brasil.

³Médica Veterinária Graduada pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP), Mestre em Ciências Humanas pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP, Coordenadora do Curso de Especialização Lato Sensu Endocrinologia e Metabologia de Cães e Gatos da ANCLIVEPA-SP, sócia fundadora da ABEV (Associação Brasileira de Endocrinologia Veterinária).

*Autor para correspondência, e-mail: rosaandressa@yahoo.com.br

Resumo. O objetivo do estudo foi avaliar os aspectos clínicos e laboratoriais de cães com hipercortisolismo dependente do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em uma série de casos (131). Predominaram fêmeas (63%), idade média de 10 anos, as raças mais frequentes foram Shih-tzu (15,27%), Poodle (14,5%) e Yorkshire (14,5%). Os achados laboratoriais mais comuns foram elevação da atividade de alanina aminotransferase (ALT) (49,56%) e fosfatase alcalina (FA) (75,65%), hipertrigliceridemia (74,34%) e hipercolesterolemia (51,72%). As manifestações clínicas mais frequentes foram poliúria (47,86%), polidipsia (54,70%) e polifagia (47%). As comorbidades mais encontradas foram hepatopatias (70,16%), alterações em vesícula biliar (66,13%) e dermatopatias (11,29%). Concluiu-se que a caracterização dos pacientes foi semelhante a estudos anteriores; porém, com uma frequência menor de manifestações clínicas, sugerindo um diagnóstico em estágios mais precoces.

Palavras chave: Cães, glândulas adrenais, glicocorticoides, hipófise

Laboratorial and clinical characterization in 131 cases (2016 – 2022) of canine ACTH-dependent-hypercortisolism

Abstract. The objective of this study was to evaluate the clinical and laboratorial aspects of dogs with adrenocorticotrophic hormone- (ACTH) dependent hypercortisolism in a series of cases (131). Females predominate (63%); the mean age was 10 years; the most frequent breeds were Shih-tzu (15.27%), Poodle (14.50%) and Yorkshire (14.50%); the most common laboratorial findings were elevation in alanine aminotransferase (ALT) (49.56%) and alkaline phosphatase (ALP) (75.65%) activity, hypercholesterolemia (51.72%) and hypertriglyceridemia (74.34%); the most frequent clinical manifestations were polyuria (47.86%), polydipsia (54.70%) and polyphagia (47.00%), and the most frequent comorbidities were hepatopathies (70.16%), gallbladder diseases (66.13%) and dermatopathies (11.29%). It was concluded that the patients characterization was similar to previous studies, but with a lower frequency of clinical manifestations, suggesting diagnosis was made in the earlier stages.

Keywords: Adrenal glands, dogs, glucocorticoids, hypophysis

Caracterización clínica y de laboratorio de 131 casos (2016 – 2022) de hipercortisolismo ACTH-dependiente canino

Resumen. El objetivo del estudio consistió en evaluar los aspectos clínicos y de laboratorio de los perros con hipercortisolismo dependiente de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en una serie de casos (131). Predominaron las hembras (63%), la edad media fue de 10 años, las razas más frecuentes fueron Shih-tzu (15,27%), Poodle (14,5%) e Yorkshire (14,50%). Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron elevación de la actividad de alanina aminotransferasa (ALT) (49,56%) y de la fosfatasa alcalina (FA) (75,65%), hipercolesterolemia (51,72%) e hipertrigliceridemia (74,34%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron poliuria (47,86%), polidipsia (54,70%) y polifagia (47,00%). Las comorbilidades más detectadas fueron las hepatopatías (70,16%), las enfermedades de la vesícula biliar (66,13%) y las dermatopatías (11,29%). Se concluyó que la caracterización de los pacientes fue similar a la de estudios anteriores, pero con una menor frecuencia de manifestaciones clínicas, lo que sugiere un diagnóstico en fases más precoces.

Palabras clave: Glándulas adrenales, glucocorticoides, hipófisis, perros

Introdução

Síndrome de Cushing se refere às manifestações clínicas associadas ao excesso de exposição aos glicocorticoides, podendo ser pelo excesso de secreção endógena de cortisol ou administração exógena de glicocorticoides ([Bugbee et al., 2023](#); [Peixoto et al., 2018](#)). Uma minoria dos casos de hipercortisolismo em cães possui etiologia independente do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (15%, sendo tumores de glândulas adrenais as causas mais comuns; já tendo sido relatada origem por expressão aberrante de receptores de adrenal), enquanto a maior parte tem origem ACTH-dependente (85%, sendo os tumores hipofisários mais comuns, com raros relatos de secreção ectópica de ACTH) ([Behrend, 2015](#); [Behrend et al., 2013](#); [Kemppainen & Behrend, 2001](#)).

As fêmeas são mais predispostas ([Carotenuto et al., 2019](#)). Os animais de meia idade a idosos e das raças Dachshund, Yorkshire Terrier e Bichon Frise são os mais predispostos ([O'Neill et al., 2016](#)). Poliúria, polidipsia, polifagia, distensão abdominal e alopecia são manifestações comuns e algumas das alterações laboratoriais frequentes incluem leucograma de estresse, aumento da atividade da fosfatase alcalina e hiperlipidemia ([Behrend, 2015](#); [Behrend et al., 2013](#); [Kemppainen & Behrend, 2001](#)).

O diagnóstico é baseado nas manifestações clínicas e laboratoriais, exames de imagem, e nos testes de supressão à baixa dose de dexametasona e/ou estimulação com ACTH ([Behrend et al., 2013](#); [Bugbee et al., 2023](#)). Adrenalectomia é a indicação para as neoplasias adrenais, existindo também o tratamento com mitotano ou trilostano, mais comumente indicado para os casos hipofise-dependentes, já que a hipofisectomia não é realizada rotineiramente ([Behrend, 2015](#); [Behrend et al., 2013](#); [Kemppainen & Behrend, 2001](#)).

O objetivo do estudo foi investigar as manifestações clínicas, laboratoriais e comorbidades em cães com hipercortisolismo ACTH-dependente no momento do diagnóstico em uma clínica com atendimento especializado em endocrinologia na cidade de São Paulo\SP-Brasil, comparando com a literatura os dados obtidos em estudos anteriores e também realizados em outros países, visando uma melhor caracterização dessa endocrinopatia no país.

Material e métodos

Foram selecionados inicialmente 255 cães dos registros eletrônicos de uma clínica especializada em endocrinologia na cidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, entre fevereiro de 2016 e outubro de 2022 pelos termos de busca “HAC” (hiperadrenocorticismo) e “HAC-ACTH-dependente”. Um total de 131 casos dos 255 selecionados foram incluídos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir. Como critérios de inclusão, foram mantidos no estudo pacientes com diagnósticos pré-existentes (já em acompanhamento na clínica, mas diagnosticados antes do período escolhido de seleção) e incidentes. Foram incluídos os pacientes com dosagens de cortisol após estimulação por ACTH > 22,0 µg/dL ([Bugbee et al., 2023](#)) e/ou cortisol > 1,2 µg/dL oito horas após supressão com

dexametasona ([Mora, 2020](#)) (119 pacientes por método de rádioimunoensaio, sete por quimioluminescência e cinco por método desconhecido) e com adrenais simétricas na ultrassonografia abdominal (com dimensões dentro ou acima dos valores de referência). Foram excluídos os pacientes que não possuíam exames de função da adrenal (estimulação por ACTH ou supressão com baixa dose de dexametasona) e ultrassonografia abdominal do momento do diagnóstico e os animais com suspeita de neoplasia de adrenal no exame ultrassonográfico abdominal.

Em nove pacientes foi realizada supressão com baixa dose de dexametasona em três dosagens (cortisol basal, quatro e oito horas após dexametasona). Em seis pacientes foram realizados mais de um teste de função da adrenal, sendo em cinco associados o de estimulação com ACTH e supressão com baixa dose de dexametasona. Em um foram realizados dois testes de supressão por baixa dose de dexametasona. Nos pacientes em que foi realizado o teste de supressão com dexametasona, após a confirmação do cortisol $>1,2 \mu\text{g/dL}$ oito horas após supressão, foram utilizados como critérios de classificação em ACTH-dependentes, a concentração de cortisol em quatro horas $< 1,2 \mu\text{g/dL}$ após supressão, ou concentração de cortisol em quatro ou oito horas $< 50\%$ da concentração do cortisol basal. No entanto, já que até 35% dos cães com hipercortisolismo hipófise-dependente não atendem a pelo menos um desses requisitos, os exames de imagem e a mensuração de ACTH nesses casos foram utilizados para classificação ([Bugbee et al., 2023](#)). Em 27 pacientes também foi mensurado o ACTH plasmático (referência de 10-45 pg/ml; 25 cães pelo método de quimioluminescência, uma mensuração por método não informado e outra por rádioimunoensaio). Tomografia abdominal, concomitante à de crânio foi realizada em um paciente, com hiperplasia de adrenal bilateral detectada no primeiro exame, com o segundo sem alterações dignas de nota. Em um paciente, foi realizada tomografia de crânio, em que foi identificado macroadenoma de hipófise.

Dos 131 casos selecionados, foram avaliados os seguintes dados no momento do diagnóstico: idade, raça, sexo, castração, manifestações clínicas, comorbidades, valores de exames hematológicos (hematócrito, hemoglobina, hemácias, leucócitos totais, neutrófilos segmentados, linfócitos, monócitos, eosinófilos, plaquetas, ureia, creatinina, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, triglicérides, colesterol e glicose). Por se tratar de um exame retrospectivo, nem todos os dados estavam disponíveis para todos os pacientes.

Resultados e discussão

A idade média dos pacientes ($n = 130$) foi de $10,06 \pm 2,49$ anos, variando de 3 a 16 anos, condizendo com os achados da literatura, que relatam pacientes de meia-idade a idosos mais acometidos, com idade média de 9,3 a 10,2 anos ([Martins et al., 2019](#); [Pöppel et al., 2016](#)).

As fêmeas foram mais acometidas (63%, $n = 83$) em relação aos machos (37%, $n = 48$). Dos 113 pacientes com estado de esterilização informado, 71 (62,83%) eram fêmeas castradas, três (2,65%) fêmeas não castradas, 32 (28,32%) machos castrados, sete (6,19%) machos não castrados. A predisposição de gênero é controversa na literatura. Alguns autores observaram maior acometimento em fêmeas, comparando com grupo controle ([Carotenuto et al., 2019](#); [Hoffman et al., 2018](#)). Todavia, o sexo não foi identificado como fator de risco para a doença, também avaliando grupo controle, em outro estudo ([O'Neill et al., 2016](#)). Foi observada uma maior porcentagem de pacientes castrados no estudo atual, em ambos os sexos; com a maioria dos pacientes sendo fêmeas castradas (62,83%). Não há consenso sobre a castração ser um fator de risco ou não. Alguns estudos mostraram maior risco à doença em animais castrados em comparação aos não castrados e em fêmeas castradas em relação às não castradas ([Carotenuto et al., 2019](#)); enquanto outro estudo não identificou castração como fator de risco ([O'Neill et al., 2016](#)).

Houve 23 raças identificadas nesse estudo, incluindo os animais sem raça definida (SRD). As raças mais frequentes foram Shih-tzu (15,27%), Poodle (14,5%), Yorkshire (14,5%) e Teckel (10,69%). Treze cães (9,92%) eram SRD, doze (9,15%) da raça Maltês, nove (6,87%) Lhasa Apso, três casos de cada uma das raças: Schnauzer, Spitz Alemão e Cocker Spaniel (2,29% para cada raça), dois casos das raças Boxer, Buldogue Francês e Fox Paulistinha (1,53% para cada raça) e uma ocorrência nas raças: Basset Hound, Beagle, Bichon Frise, Boston Terrier, Buldogue Campeiro, Fox Terrier, Golden Retriever, Labrador, Pinscher, Scottish Terrier (0,76% de ocorrência em cada raça). As raças mais frequentes foram semelhantes ao de outros dois estudos conduzidos no Brasil, que observaram uma maior frequência de

hipercortisolismo em cães mestiços e das raças Poodle, Teckel e Yorkshire ([Martins et al., 2019](#); [Pöppel et al., 2016](#)). Yorkshire e Teckel também foram raças relatadas com maior predisposição ao hipercortisolismo, em um estudo conduzido no Reino Unido ([O'Neill et al., 2016](#)).

As manifestações clínicas encontradas com maior frequência foram poliúria (47,9%), polidipsia (54,7%), polifagia (47%) e ganho de peso (27,4%). Hipertensão arterial sistêmica foi detectada em 30 cães (25,6%), aumento de volume abdominal em 28 casos (23,9%), taquipneia em 13 (11,1%), teleangiectasia em seis (5,1%), dificuldade de locomoção em cinco (4,3%), intolerância ao exercício em quatro cães (3,4%), alopecia, tremores musculares e atrofia muscular com manifestação em três cães (2,6%), dispneia, hepatomegalia e ruptura de ligamento com duas ocorrências cada (1,7%). Observou-se apenas uma ocorrência (0,9% cada) dos sinais de calcinose cutânea, fraqueza muscular, paralisia de nervos faciais, atrofia cutânea, comedões, incontinência urinária e tromboembolismo.

Poliúria, polifagia, polidipsia ([Bennaim et al., 2018](#); [Martins et al., 2019](#); [Reusch & Feldman, 1991](#)) e obesidade ([Martins et al., 2019](#); [Peterson, 1984](#)), como manifestações clínicas mais relatadas coincidem com outros achados da literatura. As manifestações mais comuns encontradas no estudo (poliúria, polidipsia, polifagia, taquipneia, aumento de volume abdominal e hipertensão arterial sistêmica) coincidem também com a classificação das manifestações clínicas proposta do hipercortisolismo em mais comuns, menos comuns e infrequentes ([Behrend et al., 2013](#)). No entanto, nesta proposição também alopecia, hepatomegalia e fraqueza muscular eram sugeridas como achados comuns, divergindo do estudo atual. As porcentagens das manifestações são diferentes da maioria dos estudos. A manifestação clínica mais comum, por exemplo, polidipsia, foi relatada em 54,7% dos pacientes. Na literatura, porcentagens de 82% e 86% já foram relatadas ([Peterson, 1984](#); [Reusch & Feldman, 1991](#)). Estes resultados sugerem que cada paciente apresentou menos manifestações clínicas no momento do diagnóstico, o que diverge de outro estudo, que não observou uma prevalência de manifestações clínicas menor em cães com hipercortisolismo, quando comparado a estudos prévios ([Bennaim et al., 2018](#)). Em oito animais, nenhuma manifestação clínica foi relatada, possuindo apenas alterações laboratoriais. Todavia, foi observado que, no caso de forte suspeita da doença, pacientes com duas ou mais alterações bioquímicas sugestivas de hipercortisolismo, podem ser testados ([Bugbee et al., 2023](#)). O presente estudo foi conduzido em uma clínica veterinária com serviço de atendimento especializado em endocrinologia, o que poderia justificar um diagnóstico mais precoce da doença, com menos manifestações ou manifestações mais sutis.

A obesidade e aumento de volume abdominal observadas nos pacientes com hipercortisolismo estão relacionadas com o fato de o cortisol estar envolvido com a adipogênese, estimulando a diferenciação de adipócitos, por meio da ativação de diversos genes, dentre eles, o da lipase lipoproteica; em situações de excesso de cortisol, um maior depósito de gordura na cavidade intra-abdominal ocorre por haver uma maior concentração de receptores desse hormônio nesta região, além de uma maior atividade da 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase 1 (11 β -HSD1) no adipócito do omento em relação ao subcutâneo; as concentrações intracelulares dos glicocorticoides são reguladas pelas isoformas 1 e 2 da 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase (11 β -HSD), sendo a 1 a responsável pela conversão de cortisona, um metabólito inativo, a cortisol, enquanto a 2 converte cortisol a cortisona ([Elias et al., 2018](#)).

Hipertensão arterial sistêmica já foi relatada como severa (≥ 150 mm Hg) em porcentagem significativa de pacientes com hipercortisolismo (46%, 30 de 66 cães), variando de 120 a 180 mm Hg, com uma média de 170 mm Hg ([José et al., 2020](#)). Em um estudo conduzido no Brasil, a porcentagem semelhante dos pacientes apresentou hipertensão arterial sistêmica (26,1%) ([Martins et al., 2019](#)), em relação ao observado no presente estudo (25,6%), divergindo de estudos conduzidos na Croácia (76%) ([Kiš et al., 2016](#)), e Espanha (82%) ([José et al., 2020](#)). No entanto, nesta última pesquisa, com a porcentagem mais elevada, a pressão foi aferida em todos os pacientes, visto que avaliar a hipertensão era seu objetivo. No presente estudo, este dado não estava disponível para todos os pacientes, o que pode ter culminado em uma falsa redução na porcentagem de pacientes com hipertensão.

Em relação às manifestações respiratórias, foram observadas taquipneia (11,1%), intolerância ao exercício (3,4%) e dispneia (1,7%). Taquipneia também foi relatada em outros estudos, com uma frequência mais importante, variando de 61% a 74,8% ([Bennaim, Centola, et al., 2019](#); [Bennaim et al., 2018](#); [Kiš et al., 2016](#); [Martins et al., 2019](#)). Dispneia ([Bennaim et al., 2018](#); [Kiš et al., 2016](#); [Martins et](#)

al., 2019) e intolerância ao exercício não são manifestações comumente relatadas nos estudos de levantamento de manifestações clínicas do hipercortisolismo (Bennaïm et al., 2018; Kiš et al., 2016; Martins et al., 2019). A intolerância ao exercício, apesar de não relatada na maioria dos estudos, foi observada em 78,3% dos pacientes, em um levantamento conduzido no Brasil (Martins et al., 2019). Dispneia e intolerância ao exercício foram observadas com altas incidências em cães com hipercortisolismo sem alterações ecocardiográficas (Soares et al., 2023). As manifestações respiratórias nos pacientes acometidos pela doença se justificam pelo aumento de volume abdominal, hepatomegalia, fraqueza muscular, mineralização brônquica e intersticial pulmonar, além da hipercoagulabilidade sanguínea, que pode evoluir para tromboembolismo dos vasos pulmonares (Behrend et al., 2013).

Dos 27 cães com avaliação do ACTH plasmático, a mensuração foi repetida em nove cães, de um a quatro vezes. Sete dos 27 pacientes que tiveram o ACTH plasmático mensurado apresentaram elevação deste hormônio em pelo menos uma das mensurações e três apresentaram concentração reduzida, sendo que foram mantidos no estudo por apresentarem em ultrassonografia discreto abaulamento de um ou ambos os polos das adrenais no momento do diagnóstico. Uma minoria dos cães apresentou elevação do ACTH plasmático (7 de 27) e houve pacientes com concentrações de ACTH abaixo da referência (5 de 27). A maioria dos pacientes apresentou concentrações deste hormônio dentro da faixa de normalidade. Isto se deve ao fato de que a secreção de ACTH ocorre de forma pulsátil, tanto em cães saudáveis como naqueles com hipercortisolismo hipófise-dependente, não havendo diferenças significativas das concentrações de ACTH plasmático entre ambos (Hanson et al., 2006). Os resultados de ACTH abaixo da referência nos pacientes do estudo, podem ser explicados pelo fato de se tratar de uma molécula muito lábil, requerendo uma metodologia de coleta, manuseio e envio da amostra que deve ser seguida de forma rigorosa (Behrend, 2015), visto que proteases plasmáticas degradam rapidamente o ACTH caso não haja refrigeração apropriado, podendo gerar resultados falsamente baixos em cães com hipercortisolismo ACTH-dependente (Behrend et al., 2013). Além disso, a dosagem de ACTH plasmático por um método de quimioluminescência já foi demonstrada como eficaz em diferenciar cães com hipercortisolismo ACTH-dependentes dos independentes, sem sobreposições de valores; no entanto, todos os pacientes com suspeitas de nódulos adrenais secretores de cortisol apresentaram dosagens de ACTH indetectáveis, com um valor mínimo de detecção do estudo de 5 pg/ml, enquanto os animais com suspeita de hipercortisolismo hipófise-dependente, tiveram valores que variaram de 6 a 1250 pg/ml (média de 30 pg/ml) (Rodriguez Pineiro et al., 2009). Logo, valores de ACTH plasmático abaixo da referência de 10 pg/ml, utilizada no estudo, isoladamente, não poderiam, de forma automática, classificar um paciente como portador de hipercortisolismo ACTH-independente.

As alterações hematológicas observadas nos cães do estudo estão representadas na Tabela 1. Eritrocitose e trombocitose, considerados resultados de um estímulo direto à medula óssea pelo cortisol (Bennaïm, Shiel, et al., 2019), foram observados em 11,5% e 27,19% dos pacientes, respectivamente. A porcentagem de pacientes com eritrocitose foi discretamente inferior à de outros estudos, que observaram 14 a 17% dos pacientes com essa alteração (Bennaïm et al., 2018; Peterson, 1984). Em cães com hipercortisolismo, há uma combinação de obesidade e fraqueza muscular, que resulta em hipoventilação e potencialmente hipoxemia, podendo originar também eritrocitose (Bennaïm, Shiel, et al., 2019; Berry et al., 2000). Trombocitose é relatada em 37,9% (Bennaïm et al., 2018) a 76,47% (Pace et al., 2013) e está entre um dos fatores propostos como causa de hipercoagulabilidade pelo excesso de cortisol circulante (Nichols, 1997), além de redução de antitrombina, aumento de fatores pró coagulantes e concentrações de fibrinogênio (Jacoby et al., 2001).

Tabela 1. Número de animais (n), valores de médias, desvios-padrão (DP) e intervalos de variação individual dos parâmetros hematológicos em cães com hipercortisolismo

Parâmetros	n	Média ± DP	Varição	Valores de referência*
Hemácias (x 10 ⁶ /mm ³)	112	7,1 ± 0,9	4,9 - 9,4	5,5-8,5
Hemoglobina (g/dL)	113	16,1 ± 2,2	11,5 - 21	12-18
Hematócrito (%)	113	47,3 ± 6,1	33- 62,2	37-55
Leucócitos (x 10 ³ /μL)	114	10,3 ± 3,5	4,7 - 21,6	6-17
Neutrófilos (x 10 ³ /μL)	112	7,9 ± 3,2	1,25 - 19	3,0-11,5
Eosinófilos (x 10 ³ /μL)	112	0,3 ± 0,27	0 - 1,2	0,1-1,25
Linfócitos (x 10 ³ /μL)	112	1,5 ± 0,9	0,2 - 4,4	1,0 - 4,8
Monócitos (x 10 ³ /μL)	112	0,5 ± 0,4	0 - 1,9	0,15-1,35
Plaquetas (x 10 ³ /μL)	114	445,0 ± 148,9	209 - 1194	200-500

*Schalm et al. (1975).

No presente estudo, apenas um paciente apresentou tromboembolismo, coincidindo com a classificação desse evento como um achado incomum ([Behrend et al., 2013](#)). Um estado de hipercoagulabilidade não é consistentemente relatado entre os estudos e o papel das comorbidades na associação entre hipercortisolismo e trombose não é conhecido, sendo o tratamento antitrombótico em cães com essa endocrinopatia indicado apenas se houver outros fatores de risco ou comorbidades associados ([Delaforcade et al., 2019](#)). Em um estudo com 17 cães com hipercortisolismo, por exemplo, 88,2% demonstraram tendência à hipercoagulabilidade com pelo menos um parâmetro anormal no painel proposto, mas não foi detectado nenhum padrão consistente de anormalidades de coagulação simultâneas; no mesmo estudo, não houve correlação entre hipertensão arterial sistêmica, concentrações de colesterol ou triglicérides, ou duração das manifestações clínicas nos resultados de coagulação e trombose não foi observada nos pacientes ([Pace et al., 2013](#)).

O cortisol estimula o sequestro de eosinófilos pela medula óssea, aumenta a demarginação capilar de neutrófilos e monócitos, prevenindo a saída normal dessas células da circulação e induz lise de linfócitos. Assim, no hipercortisolismo, portanto, são achados comuns, eosinopenia, neutrofilia, monocitose e linfopenia ([Behrend, 2015](#)). No presente estudo, neutrofilia, eosinopenia e linfopenia foram identificadas em 11,6%, 33,04% e 29,5% dos pacientes respectivamente, enquanto monocitose foi um achado menos frequente, em apenas 2,7% dos casos; o achado de neutrofilia é variável na literatura, havendo relatos de 6% a 22% ([Bennaim et al., 2018](#); [José et al., 2020](#)); eosinopenia no presente estudo foi um achado menos comum em relação a outros, que citaram 45 a 84% ([José et al., 2020](#); [Peterson, 1984](#)); a porcentagem de linfopenia no estudo foi intermediária a de outros, que relataram 14 a 45 % desse achado ([Bennaim et al., 2018](#); [Peterson, 1984](#)), monocitose também não foi um achado em outros levantamentos ([Martins et al., 2019](#)), havendo relato de apenas 8% dos pacientes com esse achado laboratorial ([José et al., 2020](#)).

Hiperglicemia foi detectada em 19% dos pacientes, aumento de atividade da ALT em 49,6% dos casos. Ainda, 75,7% demonstraram aumento de atividade de FA. A hipertrigliceridemia foi observada em 74,34%, enquanto 51,7% apresentaram hipercolesterolemia. Uma porcentagem semelhante de pacientes apresentou valores acima e abaixo da referência de ureia (7,1 e 8,9%, respectivamente). Menos de 1% dos pacientes demonstraram valores elevados de creatinina, enquanto 4,4% tiveram valores reduzidos de creatinina. As alterações bioquímicas laboratoriais do estudo estão na [Tabela 2](#).

Tabela 2. Número de animais (n), valores de médias, desvios-padrão (DP) e intervalos de variação individual dos parâmetros laboratoriais bioquímicos em cães com hipercortisolismo

Parâmetros	n	Média ± DP	Variação	Valores de referência *
Ureia (mg/dL)	112	39,48 ± 23,8	10,7 - 193,4	21 - 60
Creatinina (mg/dL)	114	0,77 ± 0,26	0,21 - 1,8	0,5 - 1,5
Alanina aminotransferase (U/L)	113	160,2 ± 167,23	21,6 - 934	21 - 102
Fosfatase alcalina (U/L)	115	980,79 ± 1740,37	36 - 13763	20 - 156
Glicose (mg/dL)	100	112,70 ± 69,65	11,4 - 493,9	65 - 118
Colesterol (mg/dL)	116	312,69 ± 143,63	113 - 1203	135 - 270
Triglicérides (mg/dL)	113	368,40 ± 546,30	47 - 3684	20 - 112

*[Kaneko et al. \(2008\)](#).

Hiperglicemia de jejum é um achado relativamente comum em cães com hipercortisolismo, havendo relatos de 20 a 45% ([Bennaim et al., 2018](#); [Peterson, 1984](#)), visto que o cortisol induz resistência insulínica, evidenciada por hiperinsulinemia perante concentrações plasmáticas normais ou elevadas de glicose ([Peterson et al., 1984](#)); reduz a utilização periférica de glicose, atuando sobre o receptor da insulina e reduzindo os transportadores de glicose; estimula a gliconeogênese hepática ([Elias et al., 2018](#); [Peterson et al., 1986](#)); aumenta a mobilização de substratos neoglicogênicos de tecidos periféricos para o fígado (aminoácidos derivados do tecido muscular e glicerol do tecido adiposo), além de aumentar a glicogenólise ([Elias et al., 2018](#); [Peterson et al., 1986](#)). Em humanos, é relatada uma modificação no perfil de concentração de adipocinas em pacientes com hipercortisolismo, correlacionada com parâmetros metabólicos ([Dadej et al., 2022](#)). Em um estudo comparando cães com hipercortisolismo ACTH-dependente em sobrepeso com cães saudáveis com escore corporal semelhante, houve concentrações séricas significativamente maiores de insulina e leptina nos pacientes com hipercortisolismo, com correlação linear entre as concentrações de cortisol e leptina, e reduções significativas de leptina e insulina após o tratamento com trilostano ([Cho et al., 2014](#)) e a leptina foi

associada com hiperinsulinemia compensatória em cães em sobrepeso e obesos com resistência insulínica, independentemente da associação com adiposidade ([Verkest et al., 2011](#)). Supressão na expressão genética de moléculas sinalizadoras da cascata da insulina (IRS-1, IRS- 2, PI3-K e Akt-2) também foi relatada em cães com hiper cortisolismo, podendo contribuir para indução da resistência insulínica ([Nozawa et al., 2014](#)).

O aumento na atividade da ALT foi discreto (média de 160,2 U\|L \pm 167,23), conforme relatado na literatura ([Behrend, 2015](#)). Foi identificado aumento na atividade de ALT em 49,6% dos pacientes; o aumento na atividade dessa enzima em cães com hiper cortisolismo é variável na literatura, havendo relatos de 62,6% ([Martins et al., 2019](#)) a 94,8% ([Bennaim et al., 2018](#))

Hiperfosfatemia foi a alteração laboratorial com maior porcentagem, com 75,7% dos cães apresentando aumento na atividade dessa enzima, coincidindo com outros autores, como uma das alterações bioquímicas mais comuns nos pacientes acometidos pela doença ([Bennaim et al., 2018](#); [Martins et al., 2019](#)). Deve-se ressaltar, porém, que aproximadamente 25% dos pacientes apresentaram atividade de fosfatase alcalina dentro da normalidade, não devendo, portanto, a ausência de elevação na atividade dessa enzima ser um fator para excluir a investigação do hiper cortisolismo.

Hiperlipidemia é um achado comum, visto que um aumento nas concentrações de colesterol e triglicérides plasmáticos é induzido devido ao estímulo à lipólise promovido pelos glicocorticoides, por meio da indução da lipase hormônio sensível no tecido adiposo periférico ([Behrend, 2015](#); [Slavin et al., 1994](#)) e à remoção prejudicada dos triglicérides plasmáticos pela inibição da lipoproteína-lipase ([De Marco, 2015](#)). Hipertrigliceridemia foi observada em 74,34% dos pacientes e hipercolesterolemia em 51,72%, observando-se um aumento mais marcante nas concentrações de triglicérides em relação ao colesterol, divergindo de outros estudos em que a hipercolesterolemia foi maior em relação à hipertrigliceridemia, com porcentagens de 76,4% de aumento de colesterol e 70,6% de aumento de triglicérides ([Pace et al., 2013](#)), 66% de hipercolesterolemia e 54,8% de hipertrigliceridemia ([Martins et al., 2019](#)).

Dos 131 pacientes, 124 possuíam histórico prévio que permitia avaliar a presença de comorbidades. Desses 124, 111 apresentavam comorbidades, sendo 26 com apenas uma comorbidade, 43 com duas comorbidades, 26 cães com três, oito animais com quatro, sete com cinco e um cão com seis comorbidades simultaneamente. Dentre as comorbidades mais observadas no momento do diagnóstico, destacaram-se as hepatopatias (70,2%), 66,1% com alterações em vesícula biliar, sendo 4,0% mucocele, 4,0% litíase, 2,2% colecistite, 0,8% colangite, 54,8% com lama biliar (23,3% discreta, 17,7% moderada, 3,2% severa e 10,5% não especificada pelo laudo), 11,3% de dermatopatias, 8,1% com endocardiose valvar mitral crônica (estágios B2 a C), 7,3% com diabetes melito. Outras comorbidades encontradas foram gastroenterites crônicas, infecção do trato urinário inferior e doença periodontal grave em 4,8% dos pacientes, urolitíase vesical em 4,0%, luxação de patela e hipotireoidismo em 3,2%, ceratoconjuntivite seca, discopatia e epilepsia em 2,2%, pancreatite, nefropatia, hemoparasitose, neoplasia esplênica e hepática em 1,6% e apenas 0,8% apresentaram anemia hemolítica, colapso de traqueia, displasia coxofemoral, neoplasia gástrica, neoplasia renal, carcinoma em membro torácico, neoplasia testicular, neoplasia mamária, catarata e úlcera de córnea.

No presente estudo, 7,8% dos pacientes apresentavam diabetes melito simultaneamente. Em um estudo com 221 cães diabéticos, a doença concomitante diagnosticada mais comum foi o hiper cortisolismo, tendo sido diagnosticado em 23% dos pacientes ([Hess et al., 2000](#)). O diagnóstico concomitante de hiper cortisolismo e diabetes melito pode ser desafiador, considerando a similaridade das manifestações clínicas, laboratoriais e possibilidade de resultados falsos-positivos nos testes de função endócrina em pacientes diabéticos mal controlados ([Hess, 2010](#)).

Valores de ureia e creatinina abaixo da referência já foram citados por outros autores, com porcentagens até mais elevadas do que no presente estudo, em 43% ([Bennaim et al., 2018](#)) e aproximadamente 50% dos pacientes ([Martins et al., 2019](#)), respectivamente. Apenas 1,7% dos pacientes apresentavam nefropatia no momento do diagnóstico, apesar do predomínio de pacientes de meia-idade a idosos. Dos dois pacientes classificados como nefropatas, um apresentou densidade urinária de 1,014, leve perda da definição corticomedular bilateral renal, com aumento da ecogenicidade de parênquima em ultrassonografia, dimetilarginina simétrica (SDMA) de 25,0 μ g/dL (referência de 0 a 14 μ g/dL), além de azotemia discreta durante quadro de gastroenterite; o outro, apresentava menor

definição corticomedular renal bilateral, dilatação de pelves renais e microcistos bilaterais em ultrassonografia, iniciou com azotemia após início do tratamento com trilostano, além de mensuração de SDMA de 28,0 µg/dL. Cães com hipercortisolismo apresentam aumento na taxa de filtração glomerular; após tratamento em cães com hipercortisolismo ACTH-dependente, observou-se redução nessa taxa, com aumento na creatinina sérica, apesar desta se manter dentro da referência ([Smets et al., 2012](#)). É possível, portanto, que alguns dos pacientes do estudo apresentassem nefropatias em estágios iniciais, que estivessem mascaradas pelo aumento da taxa de filtração glomerular promovido pelo cortisol.

No presente estudo, 70,2% dos cães apresentaram hepatopatias, no entanto, deve-se ressaltar como limitação seu caráter retrospectivo, em que tal classificação foi baseada em alterações laboratoriais e/ou ultrassonográficas, bem como nas anotações das fichas clínicas, e não com base em um diagnóstico histopatológico. Em 336 cães com diagnóstico histopatológico de hepatopatia vacuolar, não foram observadas diferenças significativas clínico patológicas entre os pacientes com exposição a glicocorticoides (administração exógena ou aumento nas concentrações endógenas de glicocorticoides ou hormônios esteroideogênicos), inclusive nos valores de atividade sérica da fosfatase alcalina, que se apresentou quatro a cinco vezes acima dos valores de referências, tanto nos cães com como naqueles sem evidência de exposição a excesso de glicocorticoides, não sendo possível portanto diferenciar esses dois grupos de pacientes com base na intensidade de alteração nas concentrações dessa enzima. No entanto, uma probabilidade 3 vezes maior de hepatopatia vacuolar severa foi associada com evidência de exposição hormonal esteroideogênica, com base em classificação histológica. A importância clínica da hepatopatia vacuolar não deve ser menosprezada, visto que casos de disfunção hepática fulminante secundária a tal diagnóstico já foram relatados ([Sepesy et al., 2006](#)).

Uma porcentagem significativa de pacientes apresentou alterações na vesícula biliar (66,1%). Uma mudança na composição dos ácidos biliares na bile, com favorecimento aos ácidos conjugados e mais hidrofóbicos, os quais são mais citotóxicos, foi observada em um experimento de hipercortisolismo iatrogênico em cães, sugerindo que, no hipercortisolismo crônico, tal modificação poderia resultar em alterações mais importantes na estrutura e função da vesícula biliar ([Kook et al., 2011](#)), ácidos biliares hidrofóbicos possuem uma potência mais significativa em causar um aumento na secreção de mucina em relação aos hidrofílicos ([Klinkspoor et al., 1995](#)).

Tanto a presença de lama biliar, quanto a de mucocele, foram associadas com diminuição da função motora da vesícula biliar, com menor fração de ejeção e aumento de seu volume, indicando colestase ([Tsukagoshi et al., 2012](#)). Em um estudo com hipercortisolismo induzido em cães, não houve diferença estatística entre os grupos tratado e controle em relação à formação de lama biliar. No entanto, foi utilizado um número reduzido de pacientes (n = 6 no grupo controle e n = 6 no tratado) e o tratamento com hidrocortisona foi realizado por um curto período de tempo (três meses), podendo ter sido insuficiente para mimetizar uma situação de hipercortisolismo espontâneo ([Kook et al., 2011](#)). Em outro estudo realizado com uma quantidade maior de pacientes (200 cães), em que se classificou a deposição de lama biliar em uma escala de 1 a 5, a administração exógena de glicocorticoides por pelo menos quatro semanas não foi também associada com o aumento na formação de lama biliar, e nem houve correlação entre a extensão da lama e alterações séricas bioquímicas (colesterol, fosfatase alcalina, bilirrubina e GGT). No entanto, nos pacientes com hipercortisolismo, houve essa associação; foi sugerido que alterações de função ou contratilidade poderiam impactar na formação da lama, visto que um depósito de acima de 25% de lama biliar na ultrassonografia foi associado com aumento no volume da vesícula biliar ([Cook et al., 2016](#)).

Hipercortisolismo foi a endocrinopatia mais diagnosticada em pacientes com mucocele em uma população, com 21% dos pacientes acometidos e 29 vezes mais chances de apresentarem mucocele em relação aos que não apresentavam tal endocrinopatia; cães hipotireoideus apresentaram três vezes mais chance ([Mesich et al., 2009](#)). Cães com hipercortisolismo e/ou hipotireoidismo foram consideravelmente mais propensos a apresentar lama biliar em graus 3 a 5, em relação aos graus 1 e 2, quando comparados ao restante de uma população estudada. Como ambas as endocrinopatias foram relacionadas tanto com lama biliar significativa, quanto com mucocele, os autores sugeriram uma associação entre lama biliar e o desenvolvimento de mucocele ([Cook et al., 2016](#)).

Pacientes com hiper cortisolismo podem apresentar exclusivamente manifestações clínicas dermatológicas, sem as clássicas sistêmicas comumente observadas. A imunossupressão que ocorre nos pacientes secundária ao excesso de cortisol pode predispor a infecções secundárias, como piodermites ([Zur & White, 2011](#)). Dermatopatias concomitantes foram relatadas em 11,3% dos pacientes do estudo; infelizmente, devido ao levantamento de dados de forma retrospectiva, não foi possível delinear uma a uma para poder determinar quais seriam independentes da endocrinopatia (alergopatias, por exemplo) ou quais seriam causas secundárias (tais como piodermites e malassezioses). É importante ressaltar que o hiper cortisolismo deve ser considerado como hipótese diagnóstica mesmo nos pacientes com prurido, tanto pela possibilidade de infecções secundárias, quanto pela presença de outras comorbidades associadas, e que o tratamento nos casos de pacientes alergopatas deve ser realizado atentando-se a possível piora clínica após a redução nos níveis de cortisol plasmáticos.

Hipotireoidismo foi a doença concomitante em 3,2% dos pacientes. Deve-se ressaltar que pacientes com hiper cortisolismo podem apresentar concentrações séricas de tiroxina (T4) total, triiodotironina (T3) e até de T4 livre abaixo dos valores de referência; as teorias propostas para a interferência do excesso de cortisol nos exames de teste de função da tireoide incluem: supressão pituitária na secreção do hormônio tireostimulante (TSH) e alteração na ligação e/ou no metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos séricos ([Ferguson & Peterson, 1992](#)). Visto que as manifestações clínicas e laboratoriais do hiper cortisolismo e do hipotireoidismo em cães podem se sobrepor, quando há suspeita de ambas as doenças, deve-se considerar a realização dos testes funcionais da adrenal inicialmente, e, nos casos positivos, realizar a estabilização do hiper cortisolismo antes das dosagens hormonais de função da tireoide ([Behrend, 2015](#)).

Infecção do trato urinário inferior foi diagnosticada em 4,8% dos pacientes. A imunossupressão pelo hiper cortisolismo pode predispor às tais infecções ([Behrend, 2015](#)), e há associação entre culturas urinárias positivas e densidade urinária específica mais baixa em cães com a doença ([Machado et al., 2021](#)). Analisando cães com hiper cortisolismo com bacteriúria subclínica e cistite bacteriana, utilizando um grupo controle, a maioria das culturas urinárias positivas nos cães com a endocrinopatia foi relacionada à bacteriúria subclínica; nesse mesmo estudo, apenas os cães com bacteriúria subclínica que foram tratados com antimicrobianos (com base em antibiograma) apresentaram infecções persistentes, com seleção de cepas de *E. coli* mais resistentes ([Machado et al., 2021](#)). Devido ao fato de não haver evidências de que o tratamento de bacteriúria subclínica em cães com hiper cortisolismo seja indicado, também não é recomendada a realização de cultura de urina em pacientes sem sinais de infecção do trato urinário inferior ([Weese et al., 2019](#)). Entretanto, deve também ser levado em consideração que o aumento na concentração urinária de cortisol suprime a inflamação e conseqüentemente as manifestações clínicas de cistite ([Behrend, 2015](#)).

Hiperparatireoidismo secundário adrenal é relatado em cães hiper cortisolêmicos, sendo sugerido como conseqüência de alterações no metabolismo de cálcio e fosfato, com hiper calcúria sustentada e hiper fosfatemia podendo ser fatores estimulantes à secreção de PTH, visto que cães com hiper cortisolismo apresentaram maiores concentrações médias séricas de fosfato, de fração de excreção urinária de cálcio e de parathormônio total (PTH), apesar de não terem tido diferenças significativas de concentrações de cálcio total ou ionizado, em relação aos cães hígidos ([Corsini et al., 2021](#)). Hiper calcúria pode aumentar o risco de desenvolvimento de urólitos contendo cálcio ([Behrend, 2015](#)). Urolitíases foram observadas em 4,03% dos pacientes, no entanto não foi realizada análise qualitativa, sendo impossível supor quais seriam os componentes minerais envolvidos em sua formação.

Cães com hiper cortisolismo sem manifestações clínicas de pancreatite apresentaram concentrações significativamente mais altas de cPLI pelo método quantitativo (Spec) e mais resultados positivos no método qualitativo (Snap), também com diferença significativa em relação aos cães controle; a especificidade encontrada para ambos os testes nos cães com a endocrinopatia, sem clínica de pancreatite, foi de 65 e 45%, respectivamente ([Mawby et al., 2014](#)). Apenas dois pacientes do presente estudo apresentaram pancreatite; um deles apresentava abdominalgia, concentração de lipase pancreática específica 864,10 ug/L (> 400,00 ug/L – compatível com pancreatite ativa), e o outro, havia tido diagnóstico anterior por colega, estava com dieta comercial indicada para pancreatite, apresentou sugestão de pancreatopatia em ultrassonografia (dimensões aumentadas) e lipase pancreática específica de 1730,3 ug/L (> 400,00 ug/L – compatível com pancreatite ativa).

Doença degenerativa da valva mitral (DDVM) foi uma das comorbidades mais relatadas no estudo (8,1%), também tendo sido notada em outro levantamento, com 11% dos casos (Kiš et al., 2016). Cardiopatia no momento do diagnóstico de hipercortisolismo também foi observada em 9 de 25 pacientes (36%) (Soares et al., 2023). Tal associação talvez possa se justificar pelo fato de que a DDVM é frequente em cães de raças de pequeno a médio porte, de meia idade a idosos (Mattin et al., 2015) assim como o hipercortisolismo (Carotenuto et al., 2019). Uma taxa de progressão mais rápida da DDVM foi observada em cães com hipercortisolismo, com ou sem estágio B da cardiopatia no momento do diagnóstico, apesar de não ter havido diferença estatística significativa; no entanto, os pacientes do estudo receberam tratamento com trilostano, o que pode ter amenizado a progressão da doença cardíaca (Soares et al., 2023). Deve ser ressaltada a importância do diagnóstico dessa endocrinopatia em pacientes cardiopatas, visto que hipertrofia do ventrículo esquerdo já foi identificada em cães com hipercortisolismo, mesmo em animais sem hipertensão arterial sistêmica (11/15 cães com aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo eram normotensivos) (Takano et al., 2015). Esse efeito pode ser explicado pela ativação dos receptores de mineralocorticoides nos cardiomiócitos pelo cortisol, devido à alta afinidade deste hormônio por tais receptores, resultando em uma ação de lesão cardíaca semelhante à da aldosterona (Mihailidou et al., 2009). Em relação às limitações do estudo, foi optado por selecionar apenas os pacientes com diagnóstico de hipercortisolismo ACTH-dependente, por se tratar da forma mais comum da doença, e porque aqueles com suspeita de hipercortisolismo ACTH-independente poderiam apresentar também nódulos adrenais secretores de outros hormônios (hiperaldosteronismo, feocromocitoma), cujo diagnóstico assertivo possui mais limitações na rotina clínica, o que poderia influenciar nas características clínicas e laboratoriais dos pacientes. Todavia, desta forma, não foi possível uma comparação dos pacientes com essas duas etiologias da endocrinopatia.

Uma outra ressalva é que por se tratar de um levantamento retrospectivo, nem todos os pacientes possuíam todo o histórico clínico e de parâmetros hematológicos registrados; além disso, a interferência laboratorial dos tratamentos adjacentes nos cães não foi avaliada, como não foram consideradas nem computadas as medicações que esses pacientes estavam em uso, visto que, até mesmo pela prevalência da idade média a avançada dos pacientes, havia uma ampla gama de medicamentos em uso concomitante. Além disso, os exames dos pacientes haviam sido realizados em diversos laboratórios, inclusive os de função da adrenal, e, no entanto, foi necessária a escolha de intervalos de referência para seleção dos pacientes no estudo, bem como para definir se os parâmetros hematológicos estavam dentro dos valores da normalidade ou não, objetivando uma uniformidade. Visando minimizar este possível viés, os valores de referência dos parâmetros de hemograma e bioquímicos foram escolhidos com embasamento em literatura reconhecida (Kaneko et al., 2008; Schalm et al., 1975). Já em relação aos testes de função da adrenal, optou-se por manter aqueles mais atuais, também com referência em literatura, e que coincidiam com os do laboratório mais comumente utilizado pelos tutores da clínica. Os valores do teste de estimulação por ACTH utilizados no estudo coincidem com os utilizados como exemplo dos guidelines mais recentes de diagnóstico e tratamento de hipercortisolismo, enquanto os de supressão por dexametasona divergem (Bugbee et al., 2023). Entretanto, a seleção dos pacientes foi realizada antes de seu lançamento e nos próprios guidelines ressalta-se que os valores citados são apenas exemplos, e que deve ser levado em consideração as referências de cada laboratório. As ultrassonografias abdominais também foram realizadas em muitos laboratórios diferentes, podendo ter influenciado em equívocos diagnósticos, visto que se trata de um exame com avaliação subjetiva, extremamente dependente do profissional que o está realizando, assim como da qualidade do aparelho disponível. Além disso, por ter sido conduzido em uma clínica veterinária com atendimento especializado em endocrinologia na cidade de São Paulo, deve-se ter cautela ao extrapolar seus resultados como um reflexo das características epidemiológicas do hipercortisolismo canino em todo o território brasileiro, já que se trata de uma doença com diagnóstico e tratamento de elevado custo financeiro, e que muitas vezes pode ser subdiagnosticada ou diagnosticada em um estágio mais avançado em pacientes cujos tutores possuem restrições financeiras.

Conclusão

Algumas características da série de casos estudada, como idade média dos pacientes acometidos e raças em que a doença é mais frequente, foram semelhantes a levantamentos anteriores. No entanto, o estudo presente demonstrou que o hipercortisolismo pode estar sendo diagnosticado em estágios mais

precoces, com aspectos clínicos menos numerosos e mais sutis. Deve-se ressaltar também a importância da caracterização das comorbidades em pacientes com essa endocrinopatia, sendo elas secundárias ou não ao hipercortisolismo, visto que a decisão de tratamento dessa doença deve sempre levar em consideração os efeitos benéficos ou maléficos que a redução do cortisol pode acarretar nas doenças subjacentes. Mais estudos semelhantes e com amostras mais representativas devem ser realizados no Brasil, visando uma melhor definição das particularidades dessa endocrinopatia na população canina no país.

Referências bibliográficas

- Behrend, E. N. (2015). Canine hyperadrenocorticism. In E. C. Feldman, R. W. Nelso, 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>.
- Bennaim, M., Centola, S., Ramsey, I., & Seth, M. (2019). Clinical and clinicopathological features in dogs with uncomplicated spontaneous hyperadrenocorticism diagnosed in primary care practice (2013–2014). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 55(4), 178–186. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6789>.
- Bennaim, M., Shiel, R. E., Forde, C., & Mooney, C. T. (2018). Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 967–977. <https://doi.org/10.1111/jvim.15079>.
- Bennaim, M., Shiel, R. E., & Mooney, C. T. (2019). Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *The Veterinary Journal*, 252, 105342.
- Berry, C. R., Hawkins, E. C., Hurley, K. J., & Monce, K. (2000). Frequency of pulmonary mineralization and hypoxemia in 21 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(2), 151–156. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2000\)014<0151:fopmah>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2000)014<0151:fopmah>2.3.co;2).
- Bugbee, A., Rucinsky, R., Cazabon, S., Kvitko-White, H., Lathan, P., Nichelason, A., & Rudolph, L. (2023). 2023 AAHA selected endocrinopathies of dogs and cats guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 59(3), 113–135. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7368>.
- Carotenuto, G., Malerba, E., Dolfini, C., Brugnoli, F., Giannuzzi, P., Semprini, G., Tosolini, P., & Fracassi, F. (2019). Cushing's syndrome—an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. *Open Veterinary Journal*, 9(1), 27–32. <https://doi.org/10.4314/ovj.v9i1.5>.
- Cho, K., Paek, J., Kang, J., Chang, D., Na, K., & Yang, M. (2014). Serum adipokine concentrations in dogs with naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 429–436. <https://doi.org/10.1111/jvim.12270>.
- Cook, A. K., Jambhekar, A. V., & Dylewski, A. M. (2016). Gallbladder sludge in dogs: ultrasonographic and clinical findings in 200 patients. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52(3), 125–131. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6282>.
- Corsini, A., Dondi, F., Serio, D. G., Zamagni, S., Golinelli, S., Fernandez, M., & Fracassi, F. (2021). Calcium and phosphate homeostasis in dogs with newly diagnosed naturally occurring hypercortisolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35, 1265–1273. <https://doi.org/10.1111/jvim.16143>.
- Dadej, D., Szczepanek-Parulska, E., Wrotkowska, E., & Ruchała, M. (2022). Cushing's syndrome is associated with altered adipokine profile. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1032329. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1032329>.
- 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).
- Delaforcade, A., Bacek, L., Blais, M., Goggs, R., Lynch, A., & Rozanski, E. (2019). Consensus on the rational use of antithrombotics in veterinary critical care (CURATIVE): domain 1—defining

- populations at risk. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(1), 37–48. <https://doi.org/10.1111/vec.12797>.
- Elias, L. L. K., Rosa, F. F., Antunes-Rodriguez, J., & Castro, M. (2018). Glândula suprarrenal. In M. M. Aires (Ed.), *Fisiologia* (pp. 1624–1650). Koogan Guanabara.
- Ferguson, D. C., & Peterson, M. E. (1992). Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with hyperadrenocorticism. *American Journal of Veterinary Research*, 53(9), 1636–1640.
- Hanson, J. M., Kooistra, H. S., Mol, J. A., Teske, E., & Meij, B. P. (2006). Plasma profiles of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, α -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>.
- Hess, R. S. (2010). Insulin resistance in dogs. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(2), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.12.001>.
- Hess, R. S., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., & Ward, C. R. (2010). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(8), 1166–1173. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1166>.
- Hoffman, J. M., Lourenço, B. N., Promislow, D. E. L., & Creevy, K. E. (2018). Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *Journal of Small Animal Practice*, 59(11), 681–690. <https://doi.org/10.1111/jsap.12904>.
- Jacoby, R. C., Owings, J. T., Ortega, T., Gosselin, R., & Feldman, E. C. (2001). Biochemical basis for the hypercoagulable state seen in Cushing syndrome. *Archives of Surgery*, 136(9), 1003–1007. <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.9.1003>.
- José, P.G.S., Bermejo, C.A., Moral, I.C., Alvaro, P.C. & Alenza, M.D.P. (2020). Prevalence and risk factors associated with systemic hypertension in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *The Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34, 1768-1778. [Doihttps://doi.org/10.1111/jvim.15841](https://doi.org/10.1111/jvim.15841)
- Kaneko, J. J., Harvey, J. W., & Bruss, M. L. (2008). *Clinical biochemistry of domestic animals* (6th ed., Ed.; Vol. 1). Academic press.
- Kemppainen, R. J., & Behrend, E. N. (2001). Diagnosis of canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 31(5), 951–962. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(01\)50007-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(01)50007-8).
- Kiš, I., Brkljačić, M., Torti, M., Mayer, I., Šmit, I., Gotić, J., Vnuk, D., Gusak, V., Turković, V., & Matijatko, V. (2016). Clinical findings, laboratory data and outcome in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism in Croatia. *The Journal Veterinaaki Archives*, 86, 77–94.
- Klinkspoor, J. H., Kuver, R., Savard, C. E., Oda, D., Azzouz, H., Tytgat, G. N. J., Groen, A. K., & Lee, S. P. (1995). Model bile and bile salts accelerate mucin secretion by cultured dog gallbladder epithelial cells. *Gastroenterology*, 109(1), 264–274. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90293-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90293-7).
- Kook, P. H., Schellenberg, S., Rentsch, K. M., Reusch, C. E., & Glaus, T. M. (2011). Effect of twice-daily oral administration of hydrocortisone on the bile acids composition of gallbladder bile in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 72(12), 1607–1612. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.12.1607>.
- Machado, L., Oliveira, M. C., Barbieri, C. R., Riboldi, C. I., Leotti, V. B., González, F. H. D., Valle, S. F., Siqueira, F. M., & Pöpl, Á. G. (2021). Clinical and microbiological characterization of subclinical bacteriuria and sporadic bacterial cystitis in dogs with spontaneous hypercortisolism. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 75, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2021.101624>.
- Martins, F. S. M., Carvalho, G. L. C., Jesus, L., Pöpl, Á. G., & González, F. H. D. (2019). Epidemiological, clinical, and laboratory aspects in a case series of canine hyperadrenocorticism: 115 cases (2010-2014). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 39, 900–908. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6105>.
- Mattin, M. J., Boswood, A., Church, D. B., López-Alvarez, J., McGreevy, P. D., O'Neill, D. G., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2015). Prevalence of and risk factors for degenerative mitral

- valve disease in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *Preventive Veterinary Medicine*, 122, 436–442. <https://doi.org/10.1111/jvim.12591>.
- Mawby, D. I., Whittemore, J. C., & Fecteau, K. A. (2014). Canine pancreatic-specific lipase concentrations in clinically healthy dogs and dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 1244–1250. <https://doi.org/10.1111/jvim.12376>.
- Mesich, M. L. L., Mayhew, P. D., Paek, M., Holt, D. E., & Brown, D. C. (2009). Gall bladder mucoceles and their association with endocrinopathies in dogs: A retrospective case-control study. *Journal of Small Animal Practice*, 50(12), 630–635.
- Mihailidou, A. S., Le, T. Y. L., Mardini, M., & Funder, J. W. (2009). (2009). Glucocorticoids activate cardiac mineralocorticoid receptors during experimental myocardial infarction. *Hypertension*, 54, 1306–1312. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.136242>.
- Mora, S. E. V. (2020). *Geração de trombina em cães com hiperadrenocorticismo endógeno*. Universidade Estadual Paulista (Unesp).
- Nichols, R. (1997). Complications and concurrent disease associated with canine hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(2), 309–320. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(97\)50034-9](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(97)50034-9).
- Nozawa, S., Oda, H., Akiyama, R., Ueda, K., Saeki, K., Shono, S., Maruyama, N., Murata, A., Tazaki, H., & Mori, A. (2014). Decreased gene expressions of insulin signal molecules in canine hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Medical Science*, 76(8), 1177–1182. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0033>.
- O'Neill, D. G., Scudder, C., Faire, J. M., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C., & Brodbelt, D. C. (2016). Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *Journal of Small Animal Practice*, 57(7), 365–373. <https://doi.org/10.1111/jsap.12523>.
- Pace, S. L., Creevy, K. E., Krimer, P. M., & Brainard, B. M. (2013). Assessment of coagulation and potential biochemical markers for hypercoagulability in canine hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1113–1120. <https://doi.org/10.1111/jvim.12159>.
- Peixoto, R. B. F. L., Cavalcante, T. S. B., Ferreira, L. L. D., Camara, L. B. R. M., Anderlini, G. P. O. e S., & Carvalho, K. S. (2018). Adenoma adrenocortical como causa de doença de Cushing em cão: Relato de caso. *PUBVET*, 12(1), 1–6. <https://doi.org/10.22256/pubvet.v12n1a6.1-6>.
- Peterson, M. E. (1984). Hyperadrenocorticism. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 14(4), 731–749.
- Peterson, M. E., Altszuler, N., & Nichols, C. E. (1984). Decreased insulin sensitivity and glucose tolerance in spontaneous canine hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*, 36(2), 177–182.
- Peterson, M. E., Winkler, B., Kintzer, P. P., & Altszuler, N. (1986). Effect of spontaneous hyperadrenocorticism on endogenous production and utilization of glucose in the dog. *Domestic Animal Endocrinology*, 3(2), 117–125. [https://doi.org/10.1016/0739-7240\(86\)90018-4](https://doi.org/10.1016/0739-7240(86)90018-4).
- Pöppel, 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>.
- Reusch, C. E., & Feldman, E. C. (1991). Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia: pretreatment evaluation of 41 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(1), 3–10. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1991.tb00922.x>.
- Rodriguez Pineiro, M. I., Bencheqroun, G., Fornel-Thibaud, P., Maurey-Guenec, C., Garnier, F., & Rosenberg, D. (2009). Accuracy of an adrenocorticotrophic hormone (ACTH) immunoluminometric assay for differentiating ACTH-dependent from ACTH-independent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 850–855. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0328.x>.
- Schalm, O. W., Jain, N. C., & Carroll, E. (1975). Materials and methods for the study of the blood. *Veterinary Hematology*, 15–81.

- Sepesy, L. M., Center, S. A., Randolph, J. F., Warner, K. L., & Erb, H. N. (2006). Vacuolar hepatopathy in dogs: 336 cases (1993–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(2), 246–252. <https://doi.org/10.2460/javma.229.2.246>.
- Slavin, B. G., Ong, J. M., & Kern, P. A. (1994). Hormonal regulation of hormone-sensitive lipase activity and mRNA levels in isolated rat adipocytes. *Journal of Lipid Research*, 35(9), 1535–1541.
- Smets, P. M. Y., Lefebvre, H. P., Kooistra, H. S., Meyer, E., Croubels, S., Maddens, B. E. J., Vandenabeele, S., Saunders, J. H., & Daminet, S. (2012). Hypercortisolism affects glomerular and tubular function in dogs. *The Veterinary Journal*, 192(3), 532–534. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.05.027>.
- Soares, F. A. C., Lopes, D. J., Pertile, C. M., Caberlon, M., Pöppl, Á. G., & González, F. H. D. (2023). Cardiovascular Indicators and Mitral Valve Disease in Dogs with Spontaneous Hypercortisolism-Prospective Evaluation. *Acta Scientiae Veterinariae*, 51, 1–11. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.129305>.
- Takano, H., Kokubu, A., Sugimoto, K., Sunahara, H., Aoki, T., & Fijii, Y. (2015). Left ventricular structural and functional abnormalities in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, 173–181. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.07.002>.
- Tsukagoshi, T., Ohno, K., Tsukamoto, A., Fukushima, K., Takahashi, M., Nakashima, K., Fujino, Y., & Tsujimoto, H. (2012). Decreased gallbladder emptying in dogs with biliary sludge or gallbladder mucocele. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 53(1), 84–91. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2011.01868.x>.
- Verkest, K. R., Fleeman, L. M., Morton, J. M., Ishioka, K., & Rand, J. S. (2011). Compensation for obesity-induced insulin resistance in dogs: assessment of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptide-1 using path analysis. *Domestic Animal Endocrinology*, 41(1), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.02.001>.
- Weese, J. S., Blondeau, J., Boothe, D., Guardabassi, L. G., Gumley, N., Papich, M., Jessen, L. R., Lappin, M., Rankin, S., & Westropp, J. L. (2019). International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats. *The Veterinary Journal*, 247, 8–25. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.02.008>.
- Zur, G., & White, S. D. (2011). Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting clinical signs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(6), 419–427.

Histórico do artigo:**Recebido:** 8 de novembro de 2023**Aprovado:** 24 de novembro 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.