

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

GABRIELA MACHADO BIONE GOMES
MILLENE DAYANNE SILVA

**HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES: REVISÃO
DE LITERATURA**

RECIFE/2022

GABRIELA MACHADO BIONE GOMES
MILLENE DAYANNE SILVA

HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Centro
Universitário Brasileiro – UNIBRA, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária.

Professora Orientadora: Dra. Mariana de
França O. da Silva

RECIFE/2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

G633h Gomes, Gabriela Machado Bione
Hiperadrenocorticismo em cães: revisão de literatura. / Gabriela
Machado Bione Gomes, Millene Dayanne Silva. Recife: O Autor, 2022.
31 p.

Orientador(a): Prof. Dra. Mariana de França O. da Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Medicina Veterinária, 2022.

Inclui Referências.

1. Síndrome de Cushing. 2. Endocrinopatia. 3. Diagnóstico. 4.
Tratamento. I. Silva, Millene Dayanne. II. Centro Universitário Brasileiro -
Unibra. III. Título.

CDU: 619

HAC EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Gabriela Machado Bione Gomes¹

Millene Dayanne Silva¹

Mariana de França Oliveira da Silva²

RESUMO: O hiperadrenocorticismo é uma endocrinopatia comum em cães, associada ao aumento dos níveis de cortisol na circulação devido a uma superprodução de cortisol pela glândulas adrenais ou administração excessiva de glicocorticoides aos animais, incluindo alterações dermatológicas e metabólicas associadas a hipercortisolemia. O diagnóstico dessa patologia envolve, além da avaliação dos sinais clínicos, testes hormonais que avaliam a função adrenal. A identificação da doença ainda é considerada um desafio no campo da medicina veterinária, tendo em vista que sua manifestação é muitas vezes silenciosa, o que leva a procura tardia dos tutores por ajuda profissional. Objetiva-se então, diante disso, discutir o hiperadrenocorticismo canino, a partir de uma revisão de literatura, fundamentada na coleta de dados em bases acadêmicas. Como resultado, verificou-se que o hiperadrenocorticismo pode ocasionar diversos problemas que prejudicam a qualidade de vida dos cães acometidos. Existem diversos tratamentos disponíveis que podem trazer um prognóstico favorável, desde que a doença seja diagnosticada precocemente e os cuidados sejam realizados de maneira sistemática e com a observação do profissional veterinário qualificado.

Palavras-Chave: Síndrome de *Cushing*. Endocrinopatia. Diagnóstico. Tratamento.

¹Graduandas em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA
E-mail: aluno 1 aluno 2

² Professora da UNIBRA. Doutora em Biotecnologia. E-mail: mariana.franca@grupounibra.com

HYPERADRENOCORTICISM IN DOGS: A REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT: Hyperadrenocorticism is a common endocrinopathy in dogs, associated with increased cortisol levels in the circulation due to an overproduction of cortisol by the adrenal gland or excessive administration of glucocorticoids to the animals, including dermatological and metabolic changes associated with hypercortisolemia. The diagnosis of this pathology involves, besides the evaluation of clinical signs, hormonal tests that evaluate adrenal function. The identification of the disease is still considered a challenge in the field of veterinary medicine, in view of the fact that its manifestation is often silent, which leads to guardians seeking professional help late. The objective of this study is to discuss the canine CAH, from a literature review, based on the collection of data in academic databases. As a result, it was found that CAH can cause several problems that impair the quality of life of affected dogs. There are several treatments available that can bring a favorable prognosis, provided that the disease is diagnosed early and the care is performed systematically and with the observation of qualified veterinary professional.

Key words: Cushing's syndrome. Endocrinopathy. Diagnosis. Treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HAC	Hiperadrenocorticismo
ACTH	Hormônios Adrenocorticotrópicos
DHEA	Hidroepiandrosterona
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
PU/PD	Poliúria, Polidipsia
ADH	Hormônio Antidiurético
ALT	Alanina Aminotransferase
HPD	Hipófise Dependente
HAD	Adrenal Dependente

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Glândulas Adrenais.....	10
Figura 2. Zonas medular e cortical em um corte da glândula adrenal.....	11
Figura 3. Controle da liberação glicocorticoide.....	12
Figura 4. Sinais clínicos HAC.....	16

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 METODOLOGIA.....	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Anatomia e fisiologia da glândula adrenal	12
3.2 Etiopatogenia.....	14
3.3 Epidemiologia	15
3.4 Apresentação e sinais clínicos	15
3.5 Diagnóstico.....	18
3.5.1 Avaliação laboratorial Inicial	18
3.5.2 Exames de imagem.....	20
3.5.2.1 Radiografia.....	20
3.5.2.2 Ultrassom Abdominal	20
3.5.2.3 Tomografia computadorizada e ressonância magnética.....	21
3.5.3 Testes hormonais.....	21
3.5.3.1 Dosagem do cortisol basal.....	21
3.5.3.2 Teste de supressão com Dexametasona em Baixa Dose.....	21
3.5.3.3 Teste de supressão com Dexametasona em Alta Dose.....	22
3.5.3.4 Teste de estimulação com ACTH.....	23
3.6 Tratamento.....	23
3.6.1 Tratamento Medicamentoso.....	23
3.6.1.1 Mitotano.....	24
3.6.1.2 Trilostano.....	25
3.6.1.3 Outros medicamentos.....	26
3.6.2 Tratamento Cirúrgico	28
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

As endocrinopatias são patologias que atingem o sistema endócrino dos animais e, entre as que afetam os cães, se destaca o hiperadrenocorticismismo (HAC), caracterizada pelo aumento dos níveis de cortisol no sangue. A doença foi descrita pela primeira vez em humanos, no ano de 1932, pelo neurocirurgião *Harvey William Cushing*, e por isso, a doença também é conhecida como síndrome de *Cushing* (SILVA, et al., 2022).

Pouco se sabe sobre os primeiros casos dessa patologia em cães, porém em um estudo realizado com 42 animais no ano de 1996, por Melian e Peterson, relatou-se sinais clínicos inespecíficos como perda de apetite, letargia, vômito, poliúria e diarreia, o que poderia ser associado. Nos exames físicos foram encontrados achados como depressão, fraqueza, síncope e hipotermia, além de pulso femoral fraco, edema e melena, ou ainda hipoglicemia e hipercalcemia, levando os estudiosos a apontarem a doença (EMANUELLI, et al., 2007).

Algumas raças de cães são mais predispostas a doença, dentre as quais destacam-se: o Poodle, o Dachshund, o Maltês, o Yorkshire, o Beagle, o Labrador Retriever, o Boxer e o Boston Terrier, sendo mais evidente em animais idosos e fêmeas. Estima-se que a grande maioria dos cães portadores da doença possuem mais de 6 anos de idade e que 75% desses tenham mais de 9 anos, com média de 11,4 anos (MARTINS, 2018).

A doença se caracteriza pelo excesso de cortisol e sua etiologia permite que seja classificada em iatrogênica, hipófise dependente e adrenal dependente. Os sinais clínicos incluem poliúria, polidipsia, polifagia, distensão abdominal, taquipneia, letargia, alopecia e intolerância ao calor, todos associados ao hipercortisolismo (PIANA et al., 2018). O diagnóstico é realizado através do exame clínico e confirmado através de exames laboratoriais e de imagem. A terapia utilizada se baseia principalmente na etiologia e comorbidades apresentadas (MARTINS, 2018).

Diante disso, o presente trabalho objetivou abordar o hiperadrenocorticismismo canino, explanando a fisiologia da glândula adrenal, a etiopatogenia, a epidemiologia, bem como os sinais clínicos e diagnóstico da doença, descrevendo as alterações observadas nos exames e contribuindo, dessa forma, para um melhor entendimento da doença para que haja condutas seguras frente ao HAC em cães.

2 METODOLOGIA

Para realização desse estudo, foi realizada uma busca em bases de dados com os seguintes descritores: “sistema endócrino”, “hiperadrenocorticismismo canino”, “síndrome de *Cushing*” e “endocrinopatias”. A coleta de dados foi realizada nas plataformas de pesquisa do Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde Veterinária e Zootecnia- BVS-VET no período de agosto a outubro de 2022. Quanto a elegibilidade, nos critérios de exclusão desconsiderou-se opiniões de experts, blogs, artigos publicados em meios eletrônicos sem respaldo acadêmico.

Como critérios de inclusão foram considerados estudos de casos, teses e artigos, ambos publicados na íntegra com período de 2007 a 2022, apontando como desafio a escassez de obras. A coleta de dados foi realizada a partir de três etapas:

- 1- Leitura exploratória de todo o material selecionado (leitura rápida que objetivou verificar se a obra consultada é de interesse para trabalho);
- 2- Leitura seletiva (leitura mais aprofundada das partes que realmente interessavam para compor a discussão);
- 3- E, em seguida, foi realizada uma leitura analítica com a finalidade de ordenar e resumir as informações contidas nas fontes, de forma que estas possibilitassem o diagnóstico e as características clínicas do HAC em cães.

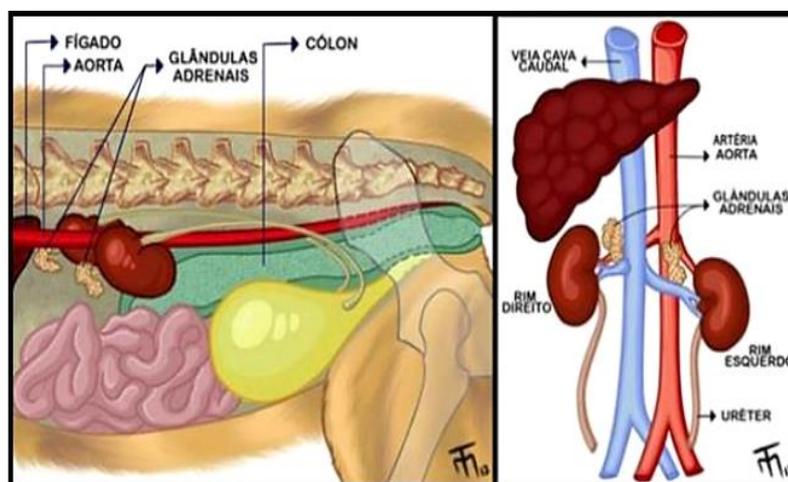
Através do método dedutivo foi feita uma análise e posterior interpretação das fontes de pesquisa, com o objetivo maior de levantar a discussão de conceitos mais gerais para então tratar especificamente do que se objetivava em relação ao tema, ou seja, a fisiologia da glândula adrenal, a etiopatogenia, a epidemiologia, os sinais clínicos e o diagnóstico da doença e seu tratamento medicamentoso e cirúrgico.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Anatomia e Fisiologia da Glândula Adrenal

As glândulas adrenais, também conhecidas como glândulas suprarrenais, são um par de glândulas endócrinas localizadas na região lombar no tecido retroperitoneal, craniomedial aos rins (Figura 1). Cada glândula adrenal é formada por uma camada cortical externa (mesodérmica) e uma camada medular interna (ectotérmica) (PAULA, et al., 2018).

Figura 1: Topografia das glândulas adrenais.

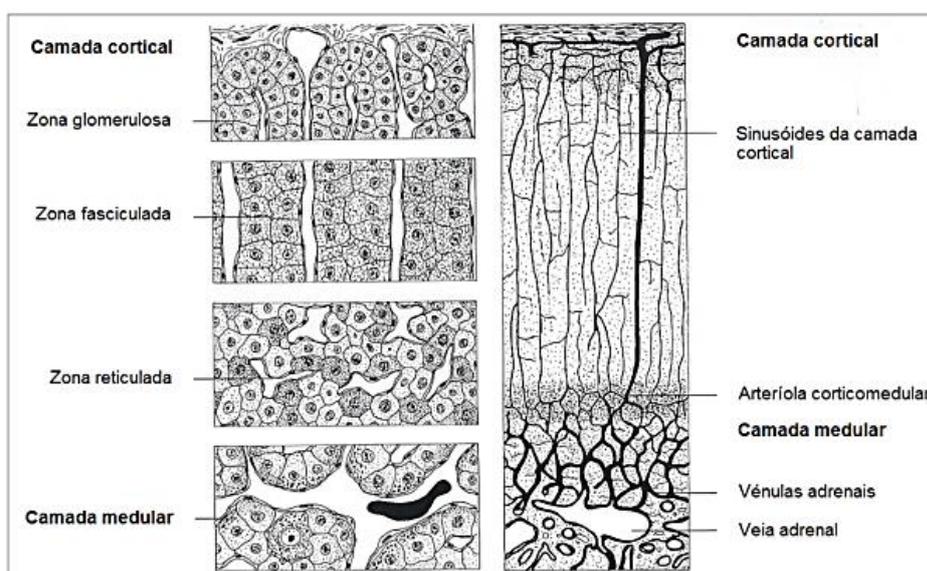


Fonte: LIMA; GOMES, 2021.

A camada cortical (córtex) das glândulas adrenais é dividida em três subcamadas ou zonas, denominadas de: glomerular, fascicular e reticular (figura 2). As três zonas do córtex adrenal secretam diferentes hormônios esteroidais e estão sob diferentes regulações. A zona glomerulosa é mais externa e representa 15% do córtex adrenal. Sua função é sintetizar mineralocorticoides como a aldosterona, responsável pelo controle hidroeletrolítico e da pressão arterial. A zona fasciculada tem localização intermediária no córtex e representa 75% do mesmo, sendo responsável pela síntese de glicocorticoides e a zona reticular, mais interna, compõe 10% do córtex total e é responsável pela síntese de andrógenos adrenais (LIMA; GOMES, 2021).

A aldosterona é o principal mineralocorticóide que é responsável pela reabsorção de sódio e secreção de potássio nos tecidos epiteliais, ou seja, túbulos distais renais, cólon distal, glândulas salivares e sudoríparas. O papel da aldosterona na regulação do transporte de sódio constitui um importante fator que determina os níveis corporais totais de sódio e, portanto, a regulação da pressão arterial (MARTINS, 2018).

Figura 2: Esquema das zonas medular e cortical em um corte da adrenal.



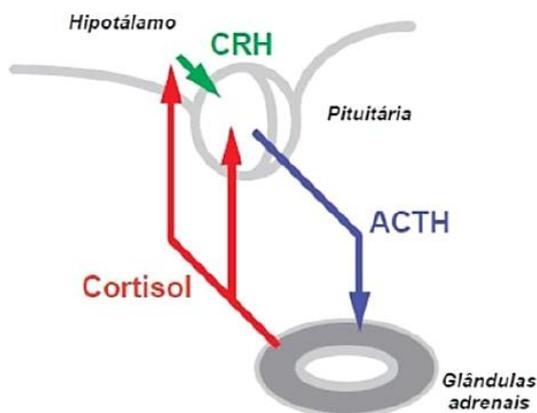
Fonte: COSTA, 2015

O principal glicocorticoide é o cortisol, hormônio que exerce efeitos multissistêmicos, visto que praticamente todas as células possuem receptores glicocorticóides. Os glicocorticóides desempenham um papel fundamental na homeostasia da glicose, pois, afetam o metabolismo intermediário, estimulam a proteólise e gliconeogênese, inibem a síntese de proteínas musculares e aumentam a mobilização de ácidos graxos. Seu principal efeito consiste em aumentar a glicemia, por esse motivo, sua designação “glicocorticóides”. Além disso, eles também modulam a resposta imune ao aumentar a síntese de citocinas anti-inflamatórias e diminuir as pró-inflamatórias, exercendo, assim, um efeito anti-inflamatório global.

Na zona reticular, a síntese e liberação de andrógenos é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (OLIVEIRA; ROMÃO, 2021). A secreção do ACTH é mediada pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH). No eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o ACTH também regula a síntese e secreção de glicocorticóides pela

zona fasciculada do córtex adrenal. Assim, a secreção de andrógenos e glicocorticoides é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (Figura 3). A elevação sérica de cortisol, assim como a administração de glicocorticoides exógenos, exercem um efeito de feedback negativo sobre o hipotálamo e a adenohipófise, reduzindo a produção de CRH e ACTH, respectivamente (MARTINS, 2018).

Figura 3: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal



Fonte: MOONEY et al., 2015

3.2 Etiopatogenia

O Hiperadrenocorticismo pode ter ocorrência espontânea ou iatrogênica e se classifica em: HAC dependente da hipófise, dependente da adrenocortical ou iatrogênico. O Hiperadrenocorticismo dependente da hipófise e dependente da adrenocortical são espontâneos e o último ocorre devido ao uso em excesso de glicocorticoides, seja quando prescrito pelo médico veterinário, ou quando são mal administrados (NELSON; COUTO, 2015).

O Hiperadrenocorticismo adrenal-dependente ocorre quando está presente tumores adrenocorticais (TA) unilaterais, ou ocasionalmente bilaterais que secretam quantidades excessivas de cortisol, independentemente do controle hipofisário. Apesar de apresentarem crescimento lento, esses tumores podem comprimir o resto da glândula, podendo se projetar dorsalmente e atingir o hipotálamo causando sinais neurológicos (MARTINS, 2018). Os tumores podem ser adenomas ou carcinomas, sendo os adenomas benignos normalmente pequenos e bem circunscritos, normalmente não invasivos e não metastáticos. Os carcinomas, por sua vez, são

grandes e invasivos, podendo gerar metástases em órgãos próximos, como rim e fígado, bem como na veia cava caudal e pulmões (PAULA et al., 2018).

O Hiperadrenocorticismo iatrogênico é decorrente da administração e uso excessivo de corticosteroides, causando hipoplasia adrenal bilateral no animal. Com o uso prolongado, o hormônio corticotropina (CRH) tem sua secreção reduzida, o que diminui a síntese de ACTH e gera, conseqüentemente, a atrofia adrenocortical bilateral. O HAC iatrogênico também pode resultar do excesso de glicocorticoides durante o tratamento de doenças alérgicas relacionadas ao sistema imunológico (BENEDITO; ROSSI; BUENO DE CAMARGO, 2017).

O Hiperadrenocorticismo também pode ser atípico ou oculto, causado pela superprodução de hormônios sexuais pela camada reticular das glândulas adrenais, mas é rara e subdiagnosticada. A HAC atípica é diagnosticada pelas concentrações de hormônios sexuais que são responsáveis pela função da glândula adrenal, portanto, altas concentrações séricas de 17OHP (hidroxiprogesterona) confirmam o HAC atípico, cuja suspeita se deve a deficiências na especificação de valores mínimos de corte para testes endócrinos como o teste de supressão de dexametasona em baixa dose (NELSON; COUTO, 2015).

3.3 Epidemiologia

A doença pode ser detectada em cães de diferentes raças, comumente, acometidas são Terriers, Poodles, Dachshunds e Pastores Alemães (ETTINGER et al., 2017; JERICÓ et al., 2015). Pöppl, et al., (2016) executaram um estudo epidemiológico com 1400 cães, apresentando as principais doenças endócrinas diagnosticadas no sul do Brasil entre 2004 e 2014.

Neste estudo, os autores concluem que a principal endocrinopatia relatada em cães é a HAC, caracterizando 37 % dos casos. O diabetes foi descrito com uma frequência de 22 %. Ainda neste estudo, foi comprovado que 69% dos animais eram fêmeas. O HAC de causa espontânea hipófise dependente, é relatado em 85% dos casos, como citado anteriormente. O adenoma hipofisário é mais comum em cães que pesam menos de 20 kg e têm entre 2 e 16 anos, com idade média de sete a nove anos. A HAC dependente da glândula adrenal ocorre mais frequentemente em animais com peso superior a 20 kg e em média entre 11 e 12 anos de idade. Embora

seja uma associação rara, a HAC hipófise-dependente pode ocorrer concomitantemente com HAC adrenal (POPPL, et al., 2016).

3.4 Apresentação e sinais clínicos

O HAC é caracterizado por um início insidioso e progressão lenta e na maioria das vezes, os criadores de animais afetados pela doença não percebem o aparecimento dos sinais clínicos. Isso porque acreditam que esses sinais fazem parte do processo de envelhecimento natural dos cães (ex. cansaço, ofego, ganho de peso). Esses sinais ocorrem como um resultado da ação lipolítica, proteolítica, glicogênica, anti-inflamatória e imunossupressora causadas pelos hormônios glicocorticoides, em diferentes tecidos corporais (PIANA, et al, 2018).

O exame físico de um cão que possui a patologia mostra diversas manifestações dermatológicas, dentre elas alterações gerais na pelagem, que perdem o brilho e a aparência forte. A pele fina e elástica, principalmente na região ventral do abdome é frequente, uma vez que os glicocorticoides reduzem a síntese de colágeno pelos fibroblastos dérmicos. Esta é uma característica que pode aumentar a vulnerabilidade a infecções secundárias e causar atraso na cicatrização de feridas. Tais modificações na fisiologia da célula tegumentar levam a várias alterações cutâneas (figura 4), dentre elas alopecia simétrica (bilateral ou não), rarefação pilosa, desqueratinização, telangiectasia, estriações, comedões, discromia do pelame, hematomas, má cicatrização, calcinose cutânea, seborreia, piodermite, entre outras (SILVA, 2016).

Figura 4: Sinais clínicos do HAC. A-hiperpigmentação da pele e telangiectasia. B: alterações oculares compatíveis com catarata bilateral. C: Alopecia na região peitoral. D: Alopecia na região da cauda.



Fonte: DA SILVA BARBOSA, 2016

A hiperpigmentação da pele também ocorre, podendo ser difusa ou irregular, sendo vista tanto no HPD quanto no HAD. A histologia relata que há aumento de melanócitos no estrato córneo, na epiderme basal e na derme; a calcinose cutânea também pode ser observada, embora não seja muito comum, sua incidência está entre 1,7 e 8 % e ocorre na parte dorsal do pescoço, nas nádegas ou nas regiões axilar e inguinal (PIANA, et al, 2018).

A poliúria (PU), polidipsia (PD) e polifagia são descritos em 80 a 85 % dos cães com HAC (POPPL, et al., 2016). Chama-se poliúria quando a produção de urina é superior a 50 mL/kg/dia e polidipsia quando o consumo de água excede 100 mL/kg/dia. Os cuidadores dos animais podem relatar sede excessiva, micção noturna e incontinência urinária. A causa não é clara, mas deve-se ao aumento da taxa de filtração glomerular, inibição do hormônio antidiurético (ADH) pela neuro-hipófise (diabetes insípido central) e resposta inadequada ao ADH a nível do receptor renal (APPELGREIN, et al., 2020).

O aumento do apetite é um sinal clínico comum, mas muitos proprietários o associam a um estilo de vida positivo e saudável. Esse distúrbio torna-se perceptível quando há ingestão de corpos estranhos, sucção e ansiedade excessiva no momento

da alimentação. Os glicocorticoides estimulam a síntese do neuropeptídeo Y, hormônio orexigênico, e conseqüentemente aumentam a ingestão alimentar. A polifagia também está associada a diminuição da concentração de CRH devido ao feedback negativo glicocorticoide, uma vez que o CRH tem ação inibitória sobre o centro hipotalâmico da fome. O ganho de peso está relacionado à polifagia e aumento na distribuição da gordura corporal (MOONEY, PETERSON, 2015; SILVA, 2016).

Alterações hepáticas, distensão abdominal, atrofia muscular, letargia, intolerância ao exercício, alterações reprodutivas, respiratórias e neurológicas também são descritas (POPPL, et al., 2016). A hepatomegalia é característica do HAC e contribui para a distensão abdominal. A doença hepática induzida por esteroides é uma condição patológica do fígado influenciada pela ação dos glicocorticoides, ocasionando aumento de volume e descoloração do fígado devido ao aumento do tamanho dos hepatócitos. Os hepatócitos não contêm grandes quantidades de gordura e a hepatomegalia se deve ao acúmulo de água e glicogênio no retículo endoplasmático ao invés de lipídios. Algumas vezes, esse sinal clínico é confundido com ascite ou neoformações intra-abdominais. Além da hepatomegalia, fatores como redistribuição da gordura no abdome e atrofia e fraqueza dos músculos abdominais contribuem para a distensão abdominal (POPPL, et al., 2016).

A atrofia muscular é causada pelo catabolismo de proteínas, o que também causa perda de massa muscular nos membros, costas e região torácica, contribuindo para letargia e intolerância ao exercício. Os animais demonstram a fraqueza muscular em 75 a 85% dos casos quando não podem pular sobre móveis ou subir escadas. Cães de maior idade também podem ter doença articular degenerativa, artrite e claudicação; e quando os animais têm predisposição a sofrer ruptura do ligamento cruzado anterior e luxação de patela o HAC exacerba muito mais o problema (MOONEY, PETERSON, 2015; SILVA, 2016).

Os sinais reprodutivos são atribuídos ao fato do hipercortisolismo causar hiposecreção de gonadotrofina hipofisária, gerando atrofia testicular, diminuição da libido e hipotesteremia em machos. Nas cadelas há um anestro prolongado e um clitóris aumentado. Essa manifestação se deve à hipersecreção de andrógenos pelas glândulas adrenais, não sendo observada hipertrofia desse órgão no hipercortisolismo iatrogênico (PERES, et al., 2018).

Os problemas respiratórios são taquipnéia, broncopneumonia, mineralização e fibrose distrófica e o tromboembolismo pulmonar (TEP). O TEP é a complicação mais preocupante e comum em cães tratados farmacologicamente ou adrenalectomizados, e as manifestações clínicas usuais são mal-estar respiratório, ortopneia e pulso jugular. Na TEP ocorre a presença de coágulo na artéria pulmonar ou no átrio direito, promovendo hipertensão pulmonar, com hipertrofia e alargamento do ventrículo direito do coração (JERICÓ, 2015).

Em relação as manifestações neurológicas, elas ocorrem devido a compressão do tecido nervoso pelo macroadenoma hipofisário resultando em sinais de demência, o que pode progredir para obnubilação, tetraparesia e ataxia, sinais focais de células tronco encefálico, além de cegueira e crises convulsivas, ocasionando acidentes cerebrovasculares e hemorragia intracraniana secundárias (PERES, et al., 2018).

3.5 Diagnóstico

3.5.1 Avaliação laboratorial Inicial

O diagnóstico de pacientes com suspeita de Síndrome de *Cushing* requer um exame clínico detalhado, além de exames complementares iniciais como hemograma completo, bioquímica sérica e urinálise com cultura microbiana (JERICÓ, 2015).

No hemograma é comum ser observado o leucograma de estresse, que se caracteriza pela leucocitose, neutrofilia, monocitose, linfopenia e eosinopenia. A neutrofilia e monocitose surgem em razão da liberação exacerbada dessas células para os vasos sanguíneos, tendo em vista a diminuição do seu transporte para tecidos específicos. A linfopenia resulta da imunossupressão e a eosinopenia é causada pela retenção de eosinófilos pela medula óssea. Esse processo ocorre, devido os estímulos dos glicocorticoides na medula óssea apesar das contagens de glóbulos vermelhos serem sempre normais (FELDMAN et al., 2015).

Há situações que os exames resultam em trombocitose, que se define como o aumento do número de plaquetas por microlitro (μL) de sangue e contagens maiores que $1.000.000/\mu\text{L}$ e podem estar associadas a sangramentos ou trombose. A trombocitose pode ser secundária ou reativa e dependendo do estágio do HAC pode ser transitória ou persistente (ROCHA, 2019).

No perfil bioquímico há um aumento da atividade da alanina aminotransferase (ALT) e da fosfatase alcalina (FA) devido ao dano hepático. A elevada atividade da

FA é a anormalidade mais comum no HAC. Cerca de 85% dos cães têm atividades maiores que 150 UI/L e os valores acima de 1000 UI/L são comuns e de acordo com a severidade da doença. A taxa de produção de FA aumenta como resultado do depósito de glicogênio hepático e vacuolização do trato biliar em cães com HAC (BENNAIM, et al., 2019).

Os glicocorticoides causam lipólise, aumentando a concentração de triglicerídeos e colesterol no sangue. Cerca de 10% dos cães com essa patologia têm concentrações séricas de colesterol menores de 250 mg/dL (normal), 15% têm níveis de 250-300 mg/dL e 75% dos cães possuem valores maiores de 300 mg/dL. A lipemia é frequente, entretanto de menor importância clínica e diagnóstica. A pancreatite se apresenta como secundária à lipemia ou em pacientes que são polifágicos e podem ingerir grandes quantidades de lixo ou gordura; assim as concentrações séricas da lipase e amilase podem estar elevadas. Esses parâmetros não são analisados rotineiramente e a medida é recomendada quando os animais introduzem sinais de pancreatite (MARTINS, 2018).

Os glicocorticoides aumentam a gliconeogênese e reduzem o uso periférico de glicose pois geram resistência à insulina. A concentração sérica média de insulina em cães normais é de 12 U/mL, enquanto em cães com HAC espontânea esta média aumenta para 38 U/mL. A concentração média de glicose em cães normais é de 85 mg/dL e 111 mg/dL em cães com HAC. Na urinálise se observa redução da densidade urinária (< 1,015-1,020), alteração presente em 85% dos casos. A glicosúria pode ocorrer quando o limiar de absorção renal de glicose (180-220 mg/dL) é excedido. A bacteriúria é descrita devido à infecção do trato urinário secundária à imunossupressão (HERTAGE, RAMSEY, 2015).

A proteinúria também é relatada, porém não está relacionada a hipoproteinemia ou hipoalbuminemia, mas pode estar associada à hipertensão, que está presente em 50% dos casos. A hipertensão é causada por uma superprodução de renina, uma hipersensibilidade vascular à catecolaminas e agonistas adrenérgicos e a produção excessiva de mineralocorticoides (BENNAIM et al., 2019).

3.5.2 Exames de imagem

3.5.2.1 Radiografia

Os achados radiográficos mais compatíveis com HAC são aumento do contraste no abdômen devido à maior distribuição da gordura abdominal, hepatomegalia e calcificação distrófica da traqueia, brônquios e pele em alguns casos. A identificação de massas adrenais é rara, pois apenas 10 a 20 % dos cães HAC-positivos de ocorrência natural têm HAD e apenas 50 % desses tumores podem ser radiograficamente visíveis devido à calcificação (HERRTAGE; RAMSEY, 2015).

3.5.2.2 Ultrassonografia Abdominal

A ultrassonografia abdominal (USG) avalia o tamanho e a forma das glândulas supra-renais e identifica outras anormalidades abdominais. Um cão com as adrenais > 0,75 cm de espessura no polo caudal é um paciente com uma hiperplasia adrenal evidente causada pelo HDP. Logo, a USG pode ser utilizada para distinguir o HAC hipofisário do HAC adrenal dependente (BEATRICE, et al., 2018).

Tabela 1: Correlação do tamanho das glândulas adrenais dos pacientes com o seu peso.

Número de casos avaliados	Peso*	Esquerda #(cm)	Direita #(cm)
86 cães saudáveis e 91 com hiperadrenocorticosmo não tratado	≥ 2,5 - 5 kg	> 0,51	> 0,53
	> 5- 10 kg	> 0,55	> 0,68
	> 10 - 20 kg	> 0,64	> 0,75
	> 20 - 40 kg	> 0,73	> 0,87

Fonte: MELIAN et al, 2021.

A espessura máxima da glândula adrenal menor, na ultrassonografia abdominal, em medidas inferiores a 5 milímetros, foi associada a 100 % de sensibilidade e 96% de especificidade na identificação de tumores adrenais funcionais (BENNAIM et al., 2019).

De 10% a 15% dos cães apresentam tumores hipofisários grandes, (> 10mm de diâmetro). Cães portadores desses tumores possuem um quadro clínico agravante, pois o tumor a medida que se expande dorsalmente para o hipotálamo e tálamo, torna

o animal, apático, indiferente, inapto, com pressão baixa, frequência cardíaca anormal e incapacidade de termorregulação corporal (SILVA; BRANDÃO, 2018).

De acordo com Nelson e Couto (2015) dentre as principais alterações que podem ser encontradas na USG, podem-se destacar: adreno-megaliabilateral, massa adrenal, hepatomegalia, hiperacogenicidade hepática, distensão da bexiga. Além disso também são encontrados trombo tumoral, cálculo cístico, calcificação da adrenal e distocia de tecidos moles, sendo esses últimos achados menos comum.

3.5.2.3 Tomografia computadorizada e ressonância magnética

A TC abdominal é eficaz na identificação de adrenais normais ou aumentadas, assim como para detectar e localizar tumores adrenocorticais. Aproximadamente de 50% dos tumores hipofisários são relativamente pequenos e podem não ser descobertos por TC. Em particular, a TC avalia o tamanho e a simetria das glândulas adrenais e determina a presença de um macroadenoma hipofisário (BEHREND, 2015).

Para isso, utiliza-se o contraste iodado, que transpassa a glândula pituitária pela corrente sanguínea e chega ao interstício, o que permite verificar o tamanho do tumor e a presença de edema peritumoral, além de identificar estruturas neurais próximas. No entanto, em alguns casos não é possível observar o aumento da glândula pituitária, pois pequenos tumores passam despercebidos, o que não significa que o animal não possua a doença, necessitando, pois de outros exames complementares. Já a ressonância magnética é utilizada para detectar microadenomas, uma vez que tumores hipofisários com diâmetro de 3-13 mm, são facilmente visíveis nesta técnica (DE MARCO, 2015).

3.5.3 Testes hormonais

3.5.3.1 Dosagem do cortisol basal

A medida do cortisol basal é utilizada para rastrear o HAC, numa perspectiva de exclusão da doença na lista de 12 diagnósticos diferenciais. Sua execução envolve a coleta de sangue com jejum de 8 a 12 horas, desde que o animal não esteja utilizando medicamentos à base de glicocorticoides ou progestógenos por pelo menos quatro semanas, tendo em vista que esses fármacos podem diminuir a concentração de ACTH e por consequência reduzem os valores de cortisol da doença adrenocortical (FREITAS, 2019).

3.5.3.2 *Teste de supressão com Dexametasona em Baixa Dose*

O teste requer uma injeção de dexametasona na dose de 0,01 mg/kg de peso corporal por via intravenosa e 2 amostras para medidas de cortisol em 4 e 8 horas. A precisão do procedimento é de 85 % e é confiável para identificação de cães normais de cães com a doença. Os resultados dos testes podem ser afetados pela administração de drogas anticonvulsivantes, pelo estresse, pelos glicocorticoides exógenos e por doença extra-adrenal. Cães com tumores autônomos da glândula adrenal secretam cortisol, que inibe a secreção endógena de ACTH. Nesses casos, a corticotropina hipofisária já está suprimida e os níveis sanguíneos de ACTH são indetectáveis (DE MARCO, 2015).

Assim, nos cães com tumor adrenocortical, a administração de baixa dose de dexametasona não afeta a concentração plasmática do cortisol, enquanto no HPD a supressão é variável em 4 horas, e em 8 horas está acima do limite normal de >1,4 µg/dL. Ao fazer este teste é importante que o paciente esteja completamente livre de estresse e não deve prosseguir com nenhuma outra etapa até que o estudo esteja completo. Fosfato sódico de dexametasona ou dexametasona em polietilenoglicol podem ser usados no protocolo do teste. Cães normais introduzem valores de cortisol plasmático abaixo de 1 µg/dL, pacientes com HPD e HAD introduzem valores de 1,4 µg/dL ou mais 8 horas após a administração de dexametasona. Resultados entre 1 e 1,4 não são diagnósticos e não sinalizam a existência da doença enquanto uma leitura 8 horas após a supressão com dexametasona confirma o diagnóstico (BEHREND, 2015).

Os níveis de cortisol 4 horas após a dexametasona podem ser úteis na distinção entre HPD e HAD. Em quase 60 % dos cães HPD, a concentração plasmática de cortisol diminuiu primeiras 2-6 horas do estudo, pois a baixa dose de dexametasona elimina a secreção de ACTH da glândula pituitária, porém supressão não é notada em cães HAD e em 40 % de HPD (DE MARCO, 2015).

3.5.3.3 *Teste de supressão com Dexametasona em Alta Dose*

Este teste é utilizado para diferenciar a causa da enfermidade. Após uma amostra de sangue ter sido obtida para medir os níveis basais de cortisol, 0,1 mg/kg de peso corporal de dexametasona é administrado por via intravenosa, e duas amostras são coletadas 4 e 8 horas depois. Como os tumores adrenais funcionam

independentemente do ACTH hipofisário, a dexametasona não deve eliminar as concentrações plasmáticas de cortisol, independentemente da dose, se a fonte de cortisol for um tumor adrenal. No entanto, a dexametasona em altas doses, inibe a secreção hipofisária de ACTH na maioria dos cães com HPD (BEHREND, 2015).

3.5.3.4 Teste de estimulação com ACTH

O teste de estimulação com ACTH não distingue o HPD e ADH e não distingue pacientes com adenoma ou carcinoma adrenal. Para o diagnóstico do HAC iatrogênico, a estimulação com ACTH é recomendada considerando que os valores de cortisol a serem encontrados em um cão normalmente são de 6-17 µg/dL, valores de 5 µg/dL ou menos são sugestivos de HAC iatrogênico, enquanto valores acima de 24 µg/dL são compatíveis com hipercortisolismo espontâneo (DE MARCO, 2015).

3.6 Tratamento

Tanto as terapias cirúrgicas quanto medicamentosas estão disponíveis para o tratamento, e a etiologia deve ser considerada na determinação do protocolo terapêutico. Independentemente do tipo de HAC, é possível verificar a presença de sinais clínicos drásticos, portanto, o principal objetivo do tratamento é diminuir os níveis de cortisol no sangue (JERICÓ et al., 2015).

3.6.1 Tratamento Medicamentoso

A terapia medicamentosa é a mais indicada em todo o mundo. Nenhum medicamento é capaz de curar a hipofise-dependente, portanto, a terapia será contínua. O mitotano, e em particular o trilostano, são as principais opções de tratamento para a hipofisária, quando pacientes têm tumores inoperáveis, metástases ou condições muito debilitantes para cirurgia (JERICÓ et al., 2015).

3.6.1.1 Mitotano

Esse medicamento destrói as zonas fascicular e reticular. No entanto, o mitotano só deve ser usado no tratamento de HCS hipofisário-dependente, quando o trilostano não tem efeito ou quando ocorram reações adversas ao trilostano ou, ainda, em outras condições que impedem a administração de trilostano (MOONEY et al., 2015).

O mitotano é reconhecido como um tratamento quimioterápico eficaz para o HAC relacionado à hipófise e é uma alternativa econômica à adrenalectomia no tratamento de tumores corticais adrenais que causam a doença. Existem dois protocolos de tratamento: O primeiro é uma abordagem tradicional que permite controlar seu estado hiperadrenal sem causar sinais clínicos de hipoadrenocorticismos. O segundo protocolo é uma ressecção química adrenal para destruir o córtex adrenal e induzir hipoadrenocorticismos (NELSON et al., 2015).

Para iniciar o tratamento, o paciente passa pela fase de indução, onde a dose inicial recomendada é de 25 mg/kg duas vezes ao dia, gerida em média de 7 a 10 dias, até que os efeitos colaterais sejam notados. Podendo reações como apetite seletivo, hiporexia, emaciação, anorexia, vômitos e diarreia podem ocorrer, devendo a droga ser suspensa por 7 dias, até o início da fase de manutenção (BEHREND, 2015).

Os proprietários devem monitorar o consumo de água, apetite e comportamento de seu animal antes e durante o tratamento para ajudar a detectar alterações clínicas precocemente e facilitar o término da fase de indução antes do período recomendado. Os cães exibem suscetibilidade individual ao mitotano durante a fase de indução. Assim, o tempo necessário para uma redução adequada dos níveis de cortisol sanguíneo varia de 5 dias a 2 meses (JERICÓ et al., 2015).

O mitotano é um fármaco lipossolúvel e sua absorção é aumentada na presença de gordura no trato gastrointestinal. Consequentemente, o mitotano é mais eficaz quando cada dose é triturada e misturada com óleo vegetal ou com alimentos. A administração concomitante de prednisona (0,25 mg/kg SID) durante a fase de indução é um assunto que varia de acordo com a prática profissional. Nos casos em que a prednisona não é prescrita precocemente, o veterinário deve preparar uma receita antes de iniciar o uso de mitotano para facilitar o acesso aos glicocorticoides em caso de efeitos colaterais (BEHREND, 2015).

Em geral, a fase de indução termina quando se observa diminuição do apetite e do consumo diário de água para as médias normais. O controle dos sinais clínicos é confirmado pelo teste de estimulação com ACTH, onde o primeiro teste deve ser realizado 5-7 dias após o início da fase de indução, mesmo que o paciente prossiga apresentando sinais clínicos da doença. O objetivo do tratamento é atingir um nível de cortisol sérico de 2 a 5 µg/dL após a aplicação de ACTH. O tratamento com mitotano

e o teste semanal de estimulação com ACTH não devem ser interrompidos até que a concentração de cortisol sérico pós-ACTH atinja os valores alvo ou até que o paciente desenvolva sinais de hipocortisolismo (NELSON et al., 2015).

Na fase de manutenção, o mitotano não é mais administrado diariamente, mas semanalmente na dose de 50 mg/kg, que pode ser dividida em 2 ou 3 vezes durante a semana, dependendo do peso do animal. Modificações na dose e frequência (intervalo de 25 a 100 mg/kg/semana) de administração do mitotano devem ser feitas com base nos sintomas clínicos do paciente e no resultado do teste de estimulação com ACTH. A recaída ocorre dentro de 12 meses e pode afetar aproximadamente metade dos cães tratados com mitotano (BEHREND, 2015).

Para garantir um bom controle terapêutico, o teste de estimulação com ACTH e o perfil bioquímico completo devem ser feitos a cada 2 meses, inicialmente com feedback mensal. O efeito colateral mais grave associado ao tratamento com mitotano é o hipoadrenocorticismismo ou insuficiência adrenal, que pode ocorrer em 5-17 % dos casos. A confirmação laboratorial é produzida pela observação de hiperpotassemia e hiponatremia, além de níveis basais de cortisol sérico abaixo de 1 µg/dL e 2 µg/dL após a aplicação de ACTH. Nesses casos, o tratamento com mitotano deve ser descontinuado e a reposição com glicocorticóides e mineralocorticóides deve ser iniciada, além da terapia suporte conforme necessário e de acordo com a condição do paciente (JERICÓ et al., 2015).

3.6.1.2 *Trilostano*

Destaca-se que o trilostano é o tratamento eleito para o HAC da hipófise dependente. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese de cortisol. É considerado um bloqueador enzimático e eficaz, tendo em vista que suprime os sinais clínicos por um longo tempo. Pode ser utilizado em casos em que o mitotano não seja eficaz, ou ainda em situações de sensibilidade, para reverter as modificações metabólicas do HAC, antes de cirurgias. É uma alternativa que modera os sinais em caso de tumores adrenocorticais metastáticos (NELSON et al., 2015).

Recomenda-se inicialmente a dose de 2 a 6 mg/kg SID, após refeição para que ocorra uma boa absorção, porém alguns protocolos terapêuticos receitam doses que oscilam de 0,5 mg/kg BID a 20 mg/kg SID. No entanto, a dose média na maioria dos estudos foi entre 2,8 e 7,3 mg / kg SID (JERICÓ et al., 2015).

Para monitorar o tratamento é preciso realizar um exame físico duas semanas após o início do tratamento, garantindo que as alterações do HAC não se desenvolvam, além do teste de estimulação com ACTH e mensuração sérica de eletrólitos 4 semanas depois e a cada 3 meses. O tutor também deverá ser orientado a coletar uma amostra de urina pela manhã para um teste de relação cortisol urinário/creatinina. O teste serve para ajustar a dose de trilostano e monitorar o estado hiperadrenal. Os efeitos colaterais podem incluir Vômitos, Letargia, Alterações Eletrolíticas associadas à insuficiência adrenal (NELSON et al., 2015).

3.6.1.3 Outros medicamentos

Outros medicamentos têm sido descritos para o tratamento da HAC hipófise-dependente e incluem a ciproheptadina, metirapona, cabergolina e aminoglutetimida. Alguns desses fármacos não demonstram eficácia, outros não foram extensamente investigados, em geral, são classificadas opções de tratamentos inferiores em comparação ao trilostano e ao mitotano. O ácido retinóico pode ser administrado na dose de 2 mg/kg, via oral SID, pois é eficaz no controle da HAC hipófise-dependente, uma vez que causa redução dos níveis sanguíneos de ACTH e, portanto, do cortisol circulante, e é possível observar uma redução do tamanho do tumor corticotrópico em alguns pacientes (JERICÓ et al., 2015).

3.6.2 Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico vem sendo aprimorado e é utilizado apenas em alguns países europeus com resultados satisfatórios. Nesses casos, recomenda-se dois tipos de procedimentos: hipofisectomia e adrenalectomia bilateral. O primeiro é considerado o mais eficaz, embora ocorra maior risco de vida, tendo em vista a indução do diabetes insipidus, uma vez que a hipófise é retirada total ou parcialmente. Já a adrenalectomia é indicada em casos de tumores adrenais, por conta da resistência aos efeitos dos adrenocorticolíticos do mitotano (OLIVEIRA, 2021).

Alguns fatores podem ser apontados como negativos na realização da adrenalectomia, como a cicatrização lenta, ocorrência de ulcerações, além do difícil acesso uma vez que os vasos sanguíneos adjacentes dificultam a remoção da glândula. Portanto, para procedimentos cirúrgicos, se faz necessário a experiência e habilidade considerável, haja vista que não se pode prescindir de espaço e cuidados intensivos no pós-operatório. Cães submetidos a adrenalectomia requerem um

protocolo de tratamento ao longo da vida para a condição do HAC (MOONEY et al., 2015). Pacientes sem tratamento prévio à cirurgia apresentaram baixas taxas de mortalidade e morbidade (APPELGREIN et al., 2020).

Durante e após a cirurgia, é necessário suplementar o paciente com glicocorticoides e algumas vezes, com mineralocorticoides. Para isso, uma escolha coerente é administração de hidrocortisona na dose de 5 a 10 mg/kg, intravenosa, QID ou na forma de infusão contínua na taxa de 0,5 mg/kg/h. A dexametasona também pode ser utilizada na dose de 0,1 a 2 mg/kg, por via intravenosa, QID. Essa terapia deve ser diminuída ao longo de semanas a meses, com base nos resultados dos testes de estimulação com ACTH, monitoramento de eletrólitos e avaliação do apetite (MOONEY et al., 2015).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HAC é uma endocrinopatia ocasionada pelo aumento dos níveis séricos e do cortisol, conforme foi abordado no decorrer desse trabalho. É uma patologia caracterizada pela supressão inadequada do eixo hipotálamo-hipófise adrenal ou hiperestimulação. O seu diagnóstico envolve a associação de fatores clínicos, análises laboratoriais e testes hormonais, e o tratamento deverá ser empregado de forma consciente.

O fármaco mais indicado é o trilostano por causar menos efeitos colaterais e o tratamento cirúrgico envolve situações em que há ocorrência de tumores, devendo, portanto, o tutor ter a consciência do que esses procedimentos podem ocasionar, e priorizando sempre o monitoramento adequado do paciente. O prognóstico é positivo, desde que o tutor possa realizar o acompanhamento de maneira adequada e correta verificando junto ao médico veterinário, outras possíveis comorbidades que possam surgir no decorrer do processo.

REFERÊNCIAS

- APPELGREIN, C.; HOSGOOD, G.; DRYNAN, E.; NESBITT, A. Short-term outcome of adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumours that did not receive pre-operative medical management. *Australian Veterinary Journal. School of Veterinary Medicine*, Murdoch University, Perth, Australia, 2020
- BENEDITO, Geovanna Santana; ROSSI, Eduardo Morro; BUENO DE CAMARGO, Mauro Henrique. **HAC em cães: Revisão de Literatura**. 2017. Disponível em <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwj6> Acesso em 03 de novembro de 2022
- BELTRAMIJ. C.; Balda A. C. Hipertensão arterial sistêmica em cães com HAC – estudo retrospectivo. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 13, n. 2, p. 47-47, 10 nov. 2015.
- BENNAIM, M.; SHIEL, R.E.; MOONEY, T.C. Diagnosis of spontaneously hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests. **The Veterinary Journal**, v.252, 2019.
- BEHREND, E.M. Canine hyperadrenocorticism. In: **Canine and Feline Endocrinology**. 4.ed. Eds FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; REUSCH, C.E.; SCOTT-MONCRIEFF, J.C.R. St. Louis: WB Saunders, 2015.
- COSTA, Catarina Maria Fernandes. **Incidentalomas adrenais caninos**. 2015. Tese de Doutorado. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/17129>. Acesso em 05 de nov de 2022.
- COELHO, Ana Livia Ponce. **HAC em cão-relato de caso**. 2019. Disponível em: <https://repositorios.cloud/feituverava/handle/123456789/3164> Acesso em 07 de outubro de 2022.
- DA SILVA BARBOSA, Y. G., de Andrade Rodrigues, D. S., da Silva, N. C. B., Silva, F. L., da Silva, C. R. A., & Sousa, J. M. HAC em cão: Relato de caso. **PUBVET**, 10, 448-512. 2016. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/280f/0263292a078ffd74cbf8aa3a7c596e71de61.pdf> Acesso em 07 de outubro de 2022
- DE MARCO, V. HAC canino. In: JERICO, M.M.; KOGIKA, M.M.; ANDRADE, J.P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5246317/mod_resource/content/1/Tratado%20de%20Medicina%20Interna%20de%20-%20Marcia%20Marques%20Jerico%2C%20Joao%20Ped-ilovepdf-compressed.pdf Acesso em 07 de outubro de 2022
- FREITAS, Letícia Moisés Garcia. **Hipoadrenocorticismo em cães: revisão de literatura**. 2019. Disponível em: <https://repositorio.feituverava.com.br/handle/123456789/3198>. Acesso em 07 de outubro de 2022
- HERRTAGE, M.E; RAMSEY, I.K. HAC em Cães. In: MOONEY. C.T.; PETERSON, M.E. **Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos**. 4.ed. São Paulo: Roca, 2015.
- JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J.P.; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro. Roca, 2015

LIMA, Monique Luana; GOMES, Deriane Elias. HAC Canino–Uma Revisão. **Revista Científica**, v. 1, n. 1, 2021.

MARTINS, Francisco Sávio de Moura. **Estudos de casos em série e proposta de um índice diagnóstico para HAC canino**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2018. Disponível em: https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wpcontent/uploads/2018/07/dissertacao_Savio.pdf Acesso em 07 de outubro de 2022

MACHADO, Leticia. **Caracterização clínica, laboratorial e microbiológica da infecção no trato urinário em cães com HAC espontâneo**. 2019. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/235364>. Acesso em 18 de outubro de 2022.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015

OLIVEIRA, B. M. M.; ROMÃO, Felipe Gazza. HAC EM CÃES-REVISÃO DE LITERATURA. **Almanaque de Ciências Agrárias-ACA**, v. 5, n. 01, p. 1-15, 2021. Disponível em: <http://revistaaca.unifio.edu.br/index.php/ACA/article/view/60>. Acesso em 25 de outubro de 2022

PIANA, I.N.P.; GAZZONE, A.C.; YAMAGUCHI, L.S.; PALUMBO, M.I.P.; BABOTERRA, V.J. **HAC e diabetes melito em um cão**. **Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**, Ministério da Educação, 2018. Disponível em <https://famez.ufms.br/files/2015/09/HAC-E-DIABETESMELITO-EM-UM-C%C3%83O.pdf> Acesso em 07 de outubro de 2022

PAULA, L. V.; ROMANI, A. F.; SANTOS, G. P.; AMARAL, A. V. C.; ATAÍDE, W. F. HAC canino: revisão de literatura. **Enciclopédia Biosfera**, p.595-618, 2018. Disponível em <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2018B/AGRAR/HAC.pdf> Acesso em 07 de outubro de 2022.

PERES, Cinthia; ARIAS, Mônica Vicky Bahr. Manifestações neurológicas causadas por doenças sistêmicas em cães e gatos. **Medvep-Revista Científica de Medicina Veterinária-Pequenos Animais e Animais de Estimação**, p. 87-102, 2018.

PANINI, L.F.; PANICHI, A.C.C.; CAXILE, A.C.G.; ROMÃO, F.G. **HAC atípico em cães: revisão de literatura**. 2017. Disponível em 15 http://www.cic.fio.edu.br/anaisCIC/anais2017/pdf/11_15.pdf Acesso em 03 de novembro de 2022.

PÖPPL Á.G., Coelho I.C., da Silveira C.A., Moresco M.B. & de Carvalho G.L.C. Frequency of endocrinopathies and characteristics of affected dogs and cats in southern Brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**, 44: 01-09, 2016.

ROCHA, Marcela Natacha Aparecida et al. Trombocitose: um estudo retrospectivo em 573 cães (2016-2017). **Ciência Animal Brasileira**, v. 20, 2019. Disponível em: <https://bdm.ufmt.br/handle/1/1558>. Acesso em 05 de nov de 2022.

SILVA, Fernanda Cristina Kik; DRUMOND, Julia Pereira; COELHO, Nathalia das Graças Dorneles. HAC canino: **Revisão**. **PUBVET**, v. 16, p. 188, 2022. Disponível em: https://web.archive.org/web/20220803161240id_/http://www.pubvet.com.br/uploads/0de12b5ec86b3352b93483db4b9b737d.pdf <https://pdfs.semanticscholar.org/280f/0263292a078ffd74cbf8aa3a7c596e71de61.pdf>

SILVA, Raquel da Silva Santos; BRANDÃO, Mariane Santana; DE OLIVEIRA ALVES, Ana Beatriz. HAC EM CÃES–REVISÃO DE LITERATURA. **IV Simpósio de Medicina Veterinária do Centro Universitário Cesmac**, 2018. Disponível em: <https://cesmac.edu.br/admin/wp-> Acesso em 05 de nov de 2022