

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

ANA JÚLIA DOS PASSOS CAETANO CARVALHO

**CORRELAÇÃO ENTRE A RESPOSTA AO TESTE DE SUPRESSÃO COM
BAIXA DOSE DE DEXAMETASONA E A POSOLOGIA FINAL DE
TRILOSTANO EM CÃES COM HIPERCORTISOLISMO PITUITÁRIO-
DEPENDENTE**

UBERLÂNDIA-MG

2026

ANA JÚLIA DOS PASSOS CAETANO CARVALHO

**CORRELAÇÃO ENTRE A RESPOSTA AO TESTE DE SUPRESSÃO COM
BAIXA DOSE DE DEXAMETASONA E A POSOLOGIA FINAL DE
TRILOSTANO EM CÃES COM HIPERCORTISOLISMO PITUITÁRIO-
DEPENDENTE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade
Federal de Uberlândia, como requisito à aprovação
na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso 2.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Sofia Borin Crivellenti

**CORRELAÇÃO ENTRE A RESPOSTA AO TESTE DE SUPRESSÃO COM
BAIXA DOSE DE DEXAMETASONA E A POSOLOGIA FINAL DE
TRILOSTANO EM CÃES COM HIPERCORTISOLISMO PITUITÁRIO-
DEPENDENTE**

Ana Júlia dos Passos Caetano Carvalho

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade
Federal de Uberlândia, como requisito à aprovação
na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso 2.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Sofia Borin Crivellenti

Prof^a. Dr^a. Carolina Franchi João Cardilli

MV. Mestranda Thais Aguiar Emídio

Uberlândia-MG

2026

Em homenagem ao meu anjo de 4 patas Tom, que me trouxe tantas alegrias durante o tempo que esteve comigo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me permitir ter resiliência e nunca desistir da Medicina Veterinária, possibilitando que eu chegasse até aqui.

À minha mãe, Juliana, minha eterna gratidão por me dar a vida e por ter feito o impossível por mim. Aos meus avós, Luiz e Doraci, obrigada por sempre terem se orgulhado de mim, vocês são meu maior exemplo de companheirismo. Agradeço também ao meu namorado, Matheus, por todo o apoio até aqui e por sempre ter acreditado em mim, muitas vezes mais do que eu mesma.

Às minhas irmãs, Maria Eduarda e Luiza, obrigada por terem me ouvido estudar durante todos esses anos e por toda a paciência comigo. Aos meus amores de quatro patas, Nick e Luna, obrigada por tornarem meus dias melhores apenas com um rabinho balançando e com lambeijos, vocês foram as melhores “cobaías” que eu poderia ter. Agradeço também a todos os outros animaizinhos que já passaram pela minha vida: Meg, Tom, Ed, Snoop e Toddy, vocês foram inspirações para que eu iniciasse minha jornada na Medicina Veterinária.

Minha gratidão também aos amigos que a faculdade me trouxe e que, com certeza, levarei para a vida: Cris, Ste e Erick. Obrigada por dividirem toda essa caminhada comigo e por tornarem essa fase mais leve e divertida.

Agradeço a uma das minhas maiores inspirações profissionais, a quem tive a honra de ter como orientadora: professora Sofia. Obrigada por toda a orientação, paciência e por tantas aulas fantásticas, que só aumentaram minha paixão pela clínica de pequenos animais e pela endocrinologia veterinária. Também agradeço aos meus professores da graduação, especialmente aos da clínica: Carol, Matheus e Leandro, que são grandes exemplos para mim. Deixo ainda um agradecimento à Fernanda e à Luana, que estiveram comigo durante o período em que acompanhei o Setor de Endocrinologia Veterinária do HV-UFU. Além de ótimas profissionais, a humanidade de vocês é admirável.

Agradeço também à Letícia e à Thais, minhas companheiras neste projeto, e ao professor Ednaldo, por toda a ajuda nas análises estatísticas deste trabalho.

Por fim, agradeço a todos os pacientes que já passaram pelo meu caminho até aqui. Cada um de vocês me motivou a nunca desistir da Medicina Veterinária.

RESUMO

O hipercortisolismo é uma endocrinopatia frequentemente diagnosticada em cães, sendo o hipercortisolismo pituitário-dependente (HCPD) sua forma mais comum. O teste de supressão com baixa dose de dexametasona (TSBDD) é amplamente utilizado para o diagnóstico da doença e pode fornecer informações sobre a resposta do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal. O presente estudo teve como objetivo avaliar a possível associação entre os valores de cortisol obtidos durante o TSBDD e a dose final de trilostano utilizada no tratamento de cães com HCPD. Foi realizado um estudo retrospectivo por meio da análise de prontuários de cães atendidos em hospital veterinário, diagnosticados com HCPD pelo TSBDD e submetidos ao tratamento com trilostano. Foram coletados os valores de cortisol basal, cortisol quatro horas e oito horas após a administração de baixa dose de dexametasona (4h e 8h pós-dexametasona, respectivamente), além da dose final de trilostano utilizada no controle da doença. Também foram analisadas características demográficas dos animais incluídos no estudo. Observou-se correlação positiva moderada entre os valores de cortisol avaliados na quarta hora do TSBDD e a dose final de trilostano, revelando que quanto maior o cortisol 4h pós-dexametasona, maior a dose de trilostano necessária para controlar a doença. Conclui-se que o cortisol avaliado na quarta hora do TSBDD pode representar um parâmetro adicional útil na compreensão da resposta terapêutica e no estabelecimento mais individualizado da dose de trilostano em cães com HCPD.

Palavras-chave: hipercortisolismo canino; hipercortisolismo pituitário-dependente; trilostano; teste de supressão com dexametasona.

ABSTRACT

Hyperadrenocorticism is an endocrinopathy frequently diagnosed in dogs, with pituitary-dependent hyperadrenocorticism (PDH) being its most common form. The low-dose dexamethasone suppression test (LDDST) is widely used for the diagnosis of the disease and may provide information about the response of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. The aim of this study was to evaluate the possible association between cortisol values obtained during the LDDST and the final trilostane dose used in the treatment of dogs with PDH. A retrospective study was conducted through the analysis of medical records of dogs examined at a veterinary hospital, diagnosed with PDH using the LDDST and treated with trilostane. Basal cortisol values, as well as cortisol concentrations four and eight hours after the administration of low dose dexamethasone (4 h and 8 h post-dexamethasone, respectively), were collected, along with the final trilostane dose used for disease control. Demographic characteristics of the animals included in the study were also analyzed. A moderate positive correlation was observed between cortisol values measured at the fourth hour of the LDDST and the final trilostane dose, indicating that higher 4 h post-dexamethasone cortisol concentrations were associated with higher trilostane doses required to control the disease. In conclusion, cortisol measured at the fourth hour of the LDDST may represent an additional useful parameter for understanding the therapeutic response and for establishing a more individualized trilostane dosing regimen in dogs with PDH.

Keywords: canine hyperadrenocorticism; pituitary-dependent hyperadrenocorticism; trilostane; low-dose dexamethasone suppression test.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição dos cães com hipercortisolismo pituitário-dependente de acordo com o sexo	21
Tabela 2: Distribuição da idade dos cães no momento do diagnóstico	21
Tabela 3: Distribuição das raças dos cães com hipercortisolismo pituitário-dependente.....	21
Tabela 4: Valores de cortisol sérico 4 e 8 horas após administração de dexametasona em cães com hipercortisolismo pituitário-dependente	22
Tabela 5: Dose final de trilostano utilizada no tratamento de cães com hipercortisolismo pituitário-dependente.....	22

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Manifestações clínicas do hipercortisolismo em cães	15
Figura 2: Fluxograma de seleção dos animais incluídos no estudo	19
Figura 3: Gráfico de dispersão entre o cortisol 4 horas após a administração de dexametasona e a dose final de trilostano em cães com hipercortisolismo pituitário-dependente	23
Figura 4: Gráfico de dispersão entre o cortisol 8 horas após a administração de dexametasona e a dose final de trilostano em cães com hipercortisolismo pituitário-dependente	23

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ALT	Alanina aminotransferase
CRH	Hormônio liberador de corticotropina
FA	Fosfatase alcalina
HC	Hipercortisolismo
HV-UFU	Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia
HCPD	Hipercortisolismo pituitário-dependente
RM	Ressonância magnética
TEACTH	Teste de estimulação com ACTH
TSBDD	Teste de supressão com baixa dose de dexametasona
TC	Tomografia computadorizada
UFU	Universidade Federal de Uberlândia

Sumário

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 Fisiologia da glândula adrenal	14
2.2 Hipercortisolismo em cães.....	14
2.3 Sinais clínicos.....	14
2.4 Achados clinicopatológicos.....	15
2.5 Exames de imagem.....	15
2.6 Testes hormonais para diagnóstico	16
2.7 Tratamento do hipercortisolismo pituitário-dependente.....	17
3 MATERIAL E MÉTODOS	18
3.1 Local.....	18
3.2 Animais	18
3.3 Coleta de dados	20
3.4 Análise dos dados.....	20
4 RESULTADOS	21
4.1 Caracterização das amostras.....	21
4.2 Valores de cortisol	22
4.3 Dose final de trilostano	22
4.4 Correlação entre valores de cortisol e dose final de trilostano.....	22
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

O hipercortisolismo (HC) é uma das endocrinopatias mais comuns em cães e se caracteriza pela produção ou administração excessiva de glicocorticoides (Herrtage; Ramsey, 2015).

O teste de supressão com baixa dose de dexametasona (TSBDD) é o exame inicial recomendado para o diagnóstico de hipercortisolismo em cães, por apresentar alta sensibilidade (85–100%) (Bugbee et al., 2023). Nesse teste, são avaliadas as concentrações séricas de cortisol nas 4 e 8 horas após a administração da dexametasona (Bugbee et al., 2023). A amostra coletada na quarta hora é particularmente importante, pois pode refletir a supressão inicial do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Feldman et al., 2015). Esse resultado pode evidenciar supressão parcial observada em cães com hipercortisolismo pituitário-dependente (HCPD) (Bugbee et al., 2023).

A escolha do tratamento varia de acordo com a causa do hipercortisolismo (Herrtage; Ramsey, 2015). Nos casos de hipercortisolismo pituitário-dependente (HCPD), o trilostano, um inibidor da esteroidogênese, é o medicamento mais utilizado (Sanders; Kooistra; Galac, 2018), cuja posologia inicial varia entre 0,5 e 1 mg/kg a cada 12 horas, podendo protocolos mais recentes utilizar 0,2 a 1,1 mg/kg (Lemetayer; Blois, 2018; San José et al., 2022).

O monitoramento da dose do medicamento em cães com hipercortisolismo baseia-se principalmente na avaliação dos sinais clínicos e das concentrações séricas de cortisol utilizando o teste de estimulação com ACTH (Bugbee et al., 2023), sendo frequentemente necessário ajustes de dosagens para se alcançar um controle clínico satisfatório (Lemetayer; Blois, 2018).

Atualmente não existem parâmetros objetivos capazes de prever a dose terapêutica necessária de trilostano para a estabilização do HCPD, sendo necessária a avaliação individualizada de cada paciente (Midence; Drobatz; Hess, 2015). Esse processo frequentemente exige reavaliações e ajustes de dose ao longo do tempo, podendo prolongar o período até o controle da enfermidade e gerar ansiedade nos responsáveis pelos animais devido aos custos dos testes e à demora no estabelecimento de uma dose eficaz.

Diante desse cenário, alguns estudos têm buscado identificar fatores que possam atuar como preditores da dose necessária de trilostano, como o de Gouvêa (2022), que avaliou a associação entre os níveis de cortisol obtidos após o teste de estimulação com ACTH e a dose final de trilostano em cães com HCPD, demonstrando que animais com valores de cortisol pós-ACTH superiores a 27 µg/dL apresentaram aproximadamente 33,5% mais chances de necessitar de doses mais elevadas do medicamento para alcançar controle clínico adequado. Esses achados sugerem que o estado hormonal do paciente no momento do diagnóstico pode

ser importante para a previsão da resposta terapêutica e para o planejamento inicial do tratamento, permitindo inclusive uma melhor orientação aos responsáveis dos animais quanto às expectativas do manejo da doença.

Diante do exposto, hipotetizou-se que cães com HCPD que apresentarem menor supressão dos níveis séricos de cortisol nas amostras coletadas 4 e/ou 8 horas após a administração de dexametasona (o que significam na prática, maiores valores absolutos de cortisol) necessitarão de doses finais mais elevadas de trilostano para alcançarem o controle clínico da doença. Dessa forma, este projeto teve como objetivo avaliar a correlação entre a resposta ao teste de supressão com dexametasona no diagnóstico e a dose final de trilostano necessária para o controle da enfermidade em cães com hipercortisolismo pituitário-dependente.

Esta pesquisa visa contribuir para a individualização do tratamento, promovendo maior eficiência terapêutica, segurança ao paciente e economia aos tutores, tornando-se uma ferramenta útil e aplicável à rotina veterinária.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fisiologia da glândula adrenal

Nos cães, os glicocorticoides são produzidos na zona fasciculada, localizada no córtex da glândula adrenal, sendo sua secreção regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, em que o hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que estimula a hipófise anterior a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (Feldman et al., 2015). O ACTH, por sua vez, atua no córtex da adrenal, aumentando a síntese e liberação de cortisol, o qual exerce retroalimentação negativa sobre o hipotálamo e a hipófise, modulando a secreção de CRH e ACTH (Feldman et al., 2015).

2.2 Hiper cortisolismo em cães

O hiper cortisolismo é definido pelo aumento crônico de glicocorticoides circulantes, podendo ser causado por sua administração excessiva (forma iatrogênica) ou pelo aumento de produção endógena de cortisol, a qual, na maioria dos casos, é proveniente de um adenoma hipofisário que aumenta a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), estimulando a liberação de cortisol pelas glândulas adrenais, caracterizando o hiper cortisolismo pituitário-dependente (HCPD) (Sanders; Kooistra; Galac, 2018).

Outras causas de hiper cortisolismo em cães incluem tumores uni ou bilaterais na glândula adrenal, os quais levam ao desenvolvimento do hiper cortisolismo adrenal-dependente e produção ectópica de ACTH (extremamente raro) (Herrtage; Ramsey, 2015).

Quanto à epidemiologia, o HCPD afeta, principalmente, cães com mais de 6 anos de idade, permanecendo controvérsias sobre a predisposição sexual, embora a maioria das séries de casos aponte maior frequência em fêmeas ou ausência de diferença significativa entre os gêneros (Bennaim; Shiel; Mooney, 2019). Além disso, pesquisas recentes sugerem que a castração pode aumentar o risco da doença em ambos os sexos e que algumas raças são mais propensas a desenvolverem o HC, como o poodle, dachshund, bichon frisê, schnauzer e fox terrier, enquanto border collies e labradores retriever parecem ser menos acometidos (Bennaim; Shiel; Mooney, 2019).

2.3 Sinais Clínicos

Dentre os sinais mais comuns em cães com HC, se destacam a poliúria, polidipsia, polifagia, letargia, abdome pendular (Figura 1A), fraqueza muscular, hipertensão sistêmica, alopecia generalizada poupando cabeça e extremidades (Figuras 1B, 1C e 1D) e hepatomegalia (Bennaim et al., 2018; Behrend et al., 2013; Marco, 2015). Além destes, outras alterações dermatológicas podem ser observadas, incluindo pele fina (veias do abdome se tornam visíveis)

(Figura 1E) e inelástica, presença de comedões (Figura 1F) e calcinose cutânea (Arenas; Melián; Alenza, 2014; Herrtage; Ramsey, 2015).



Figura 1- Manifestações clínicas do hipercortisolismo em cães. A) Cão com hipercortisolismo pituitário-dependente apresentando abdome penduloso. B, C e D) Cães com alopecia generalizada poupando cabeça e extremidades. E) Pele fina e telangiectasia (veias abdominais visíveis). F) Comedões na região ventral do abdome. Fonte: Serviço de Endocrinologia Clínica do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia.

2.4 Achados clinicopatológicos

Quanto às anormalidades encontradas nos exames laboratoriais hematológicos de cães com HC, se destacam o leucograma de estresse (neutrofilia sem desvio à esquerda, linfopenia, eosinopenia e monocitose), trombocitose e eritrocitose, alterações associadas à ação dos glicocorticoides sobre a produção e distribuição das células sanguíneas (Behrend et al., 2013; Bugbee et al., 2023). Em relação às alterações bioquímicas, observa-se frequentemente aumento das atividades das enzimas fosfatase alcalina (FA) e alanina aminotransferase (ALT), além de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, todas associadas aos efeitos sistêmicos dos glicocorticoides (Behrend et al., 2013; Bennain; Shiel; Mooney, 2019). Além disso, podem ser observadas hiperglicemia e proteinúria, alterações também relacionadas à ação do cortisol e frequentemente descritas em cães com hipercortisolismo (Bugbee et al., 2023).

2.5 Exames de imagem

Exames de imagem podem ser utilizados para auxiliar na diferenciação do tipo de

hipercortisolismo, como a ultrassonografia (US) abdominal e a tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) de abdômen e/ou crânio, sendo esta última a mais sensível para visualização da hipófise (Marco, 2015).

Além disso, a radiografia pode ser útil na identificação de anormalidades secundárias ao hipercortisolismo, sendo a hepatomegalia um dos achados mais comuns e considerados mais consistentes, decorrente do acúmulo de gordura intra-abdominal, que proporciona bom contraste radiográfico; outros achados possíveis incluem aumento ou mineralização da adrenal (tumores adrenocorticais), mineralizações de tecidos moles, distensão vesical e cálculos urinários (Herrtage; Ramsey, 2015).

Já a US abdominal é amplamente utilizada e eficiente na exclusão de HC proveniente de tumores adrenais (Marco, 2015). Achados como assimetria marcante da adrenal, atrofia da glândula contralateral ou invasão de estruturas adjacentes sugerem a presença de um tumor adrenocortical (Behrend et al., 2013). Em cães com HCPD, é comum encontrar glândulas adrenais bilateralmente aumentadas, mas simétricas, mantendo padrão hipoeoico e arquitetura preservada (Herrtage; Ramsey, 2015), podendo também ser observada hepatomegalia (Behrend et al., 2013; Herrtage; Ramsey, 2015).

2.6 Testes hormonais para diagnóstico

Para o diagnóstico de HC em cães, dois testes hormonais destacam-se como os mais amplamente utilizados: o teste de estimulação com ACTH (TEACTH) e o teste de supressão com baixa dose de dexametasona (TSBDD) (Bennaim et al., 2018). Dentre esses, o TSBDD é recomendado como método de triagem para cães com suspeita da doença devido à sua alta sensibilidade (85–100%) e à sua utilidade na diferenciação inicial entre as formas pituitário-dependente e adrenal-dependente, em que a ausência de supressão sustenta fortemente o diagnóstico, enquanto a supressão parcial aumenta a probabilidade de o animal apresentar o HCPD (Zeugswetter et al., 2021). O teste baseia-se no princípio de que, em condições normais, a dexametasona exerce feedback negativo sobre a hipófise, reduzindo a secreção de ACTH e, consequentemente, a produção de cortisol, entretanto, em cães com hipercortisolismo, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal apresenta resistência a essa supressão (Peterson, 2007).

Inicialmente, deve-se coletar uma amostra basal de cortisol sérico e, em seguida, administrar dexametasona intravenosa na dose de 0,01 mg/kg, com novas coletas para dosagem de cortisol após 4 e 8 horas; concentrações superiores a 1,4 µg/dL indicam ausência de supressão e são compatíveis com o diagnóstico de hipercortisolismo, concentrações entre 1,0 e 1,39 µg/dL aumentam a suspeita para a doença e indicam a realização de teste de estimulação com ACTH (TEACTH) ou repetição do TSBDD após 2–3 meses, enquanto concentrações inferiores a 1,4

µg/dL às 4 horas ou redução do cortisol em 4 ou 8 horas para menos de 50% do valor basal podem indicar supressão parcial, sugestiva de doença hipofisária (Bugbee et al., 2023). Essa supressão parcial ocorre porque os adenomas hipofisários mantêm sensibilidade parcial ao *feedback* negativo dos glicocorticoides, provocando uma supressão transitória da secreção de ACTH, seguida por um ‘escape’ e retorno da secreção tumoral, levando à elevação do cortisol posteriormente (Feldman et al., 2015).

2.7 Tratamento do hipercortisolismo pituitário-dependente

O tratamento de escolha para cães com HCPD consiste no uso do medicamento trilostano, administrado por via oral, com o objetivo de inibir a síntese de cortisol (Feldman; Nelson, 2016). O trilostano é um esteroide sintético que atua inibindo seletivamente a enzima 3β-hidroxiesteroide desidrogenase (3β-HSD) no córtex adrenal, bloqueando a conversão de pregnenolona em progesterona e, conseqüentemente, reduzindo a síntese de glicocorticoides, além de afetar, em menor grau, a produção de mineralocorticoides e hormônios sexuais (Macfarlane; Parkin; Ramsey, 2016).

A administração de trilostano em baixas doses divididas duas vezes ao dia demonstrou ser eficaz no controle do HC em cães, sendo considerada mais segura do que os regimes de altas doses administradas uma vez ao dia (Olaimat et al., 2025). Estudos recentes indicam que a administração a cada 12 horas, em doses iniciais de 0,5 a 1 mg/kg, pode oferecer controle clínico eficaz com menor incidência de efeitos adversos, sendo necessária a realização de ajustes frequentes conforme a resposta clínica e os resultados do teste de estimulação com ACTH (Lemetayer; Blois, 2018).

O uso do medicamento requer monitoramento clínico e laboratorial periódico, especialmente nas primeiras semanas, para prevenir o desenvolvimento de hipoadrenocorticismio iatrogênico, e a melhora clínica costuma ser observada dentro de duas semanas, mas ajustes de dose são frequentemente necessários nos primeiros meses de tratamento (Behrend; Melian, 2013).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Local

O trabalho foi desenvolvido a partir da análise dos registros contidos em fichas clínicas de cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV- UFU), entre o período de 01 de janeiro de 2016 e 31 de janeiro de 2026 (Protocolo CEUA/CEA 23117.047475/2004-33).

3.2 Animais

Foram analisadas retrospectivamente as fichas clínicas de 751 animais, sendo 76 prontuários físicos e 675 eletrônicos. A triagem dos prontuários foi realizada utilizando os seguintes filtros no sistema de busca do Sistema SimplesVet do HV-UFU: “hipercortisolismo”, “hiperadrenocorticismo”, “HAC”, “síndrome de Cushing”, “SC”, “hiperadreno”, “teste de supressão com baixa dose de dexametasona”, “TSBDD”, “dexametasona”, “cortisol”, “cortisol pós-dexametasona”, “trilostano” e “monitoramento de trilostano”.

Para inclusão no estudo, os pacientes deveriam atender, impreterivelmente, aos seguintes critérios: diagnóstico de HCPD por meio do TSBDD, realização do monitoramento terapêutico com o TEACTH, tratamento com trilostano e melhora significativa dos sinais clínicos após ajuste da dose final do medicamento. Foram considerados positivos para hipercortisolismo pituitário-dependente (HCPD) no TSBDD os cães que apresentaram concentrações séricas de cortisol 8h pós-dexa $> 1,4 \mu\text{g/dL}$, valores inferiores a $1,4 \mu\text{g/dL}$ ou a 50% do valor do cortisol basal na 4h pós-dexa (Bugbee et al., 2023). Durante o monitoramento terapêutico por meio do TEACTH, foram considerados adequadamente controlados os pacientes que apresentaram cortisol pós-ACTH entre 2,0 e $5,0 \mu\text{g/dL}$, adicionado de melhora dos sinais clínicos típicos do HC, como poliúria, polidipsia e polifagia (Gouvêa et al., 2022).

Dos 751 prontuários avaliados, 598 animais foram excluídos por apresentarem outros diagnósticos clínicos e não terem sido submetidos a testes hormonais para investigação de hipercortisolismo. Entre os demais prontuários, 73 pacientes apresentaram resultado negativo no TSBDD, 14 foram diagnosticados por meio do TEACTH, 24 já chegaram ao hospital com diagnóstico prévio da doença sem documentação do teste hormonal utilizado, 5 foram classificados como portadores de hipercortisolismo adrenal-dependente e 2 não iniciaram o tratamento com o trilostano.

Após a aplicação dos critérios de inclusão, 35 animais atenderam aos critérios diagnósticos e terapêuticos estabelecidos. Entretanto, 8 desses pacientes não apresentaram melhora clínica significativa com o tratamento, até o momento, sendo excluídos da análise. Dessa forma, 27 animais foram incluídos no estudo final.

O processo de triagem e seleção dos animais incluídos no estudo está apresentado na Figura 2.

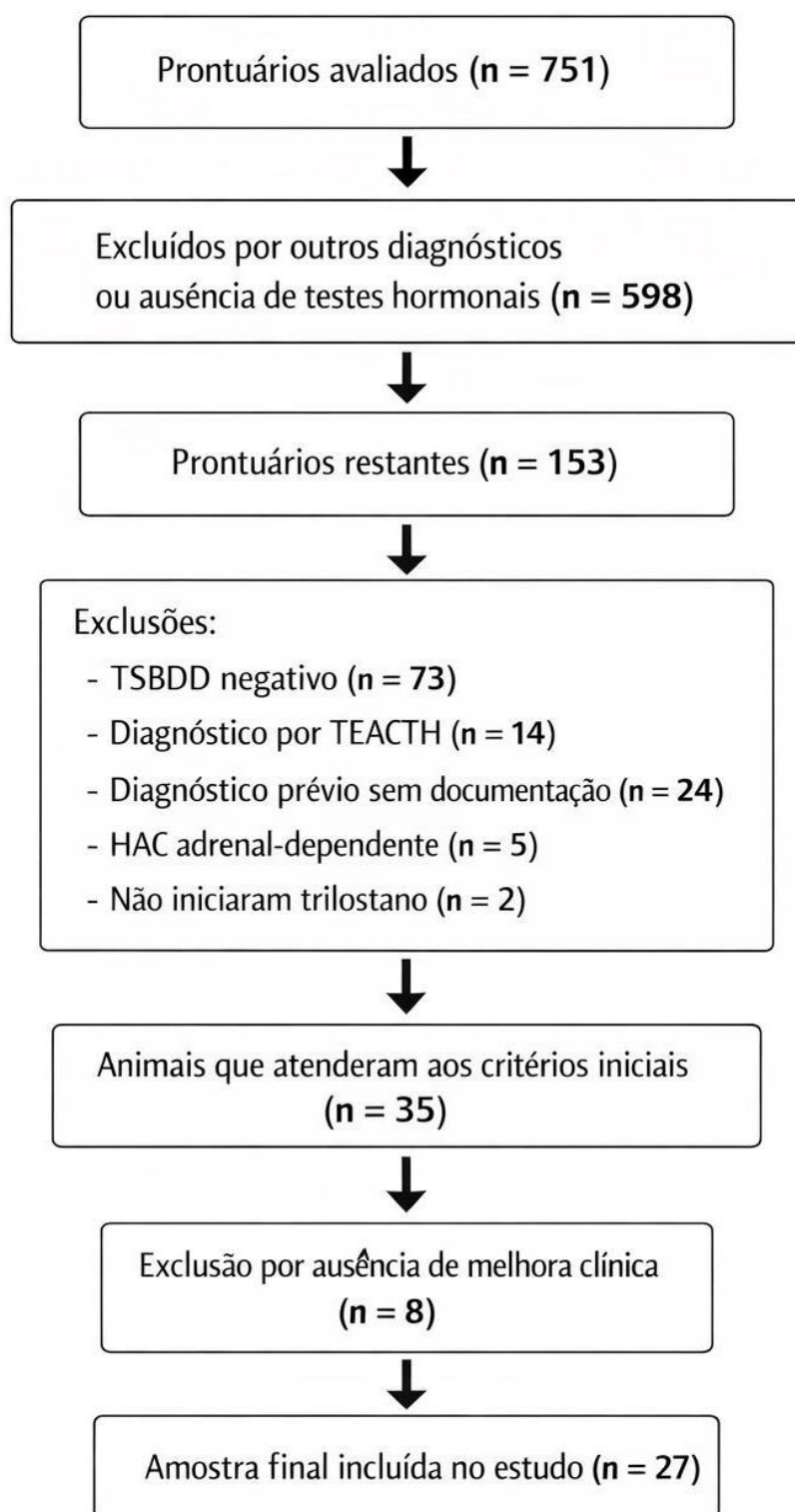


Figura 2 – Fluxograma de seleção dos animais incluídos no estudo.

3.3 Coleta de dados

Foram coletadas informações clínicas e laboratoriais relevantes para a avaliação da doença e do tratamento. Entre os dados obtidos, estavam: identificação do paciente (raça, sexo e peso corporal), sinais clínicos apresentados, resultados do TSBDD (cortisol basal e cortisol após 4 e 8 horas da administração de dexametasona no momento do diagnóstico) e os resultados do TEACTH realizado durante o monitoramento terapêutico (cortisol basal e cortisol pós-ACTH).

Também foram registradas as doses de trilostano prescritas durante o tratamento, incluindo a dose inicial e a dose final ajustada considerada satisfatória de acordo com os critérios pré-estabelecidos. Ressalta-se que o trilostano utilizado pelos pacientes incluídos no estudo era proveniente de formulação manipulada, sendo prescrito de maneira individualizada conforme a necessidade de ajuste de dose de cada paciente ao longo do acompanhamento clínico.

3.4 Análise dos dados

Os dados foram tabelados em planilhas do *Microsoft Excel*® para posterior análise estatística da correlação entre os valores de cortisol e a dose final de trilostano.

Inicialmente, foi realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para avaliar a distribuição dos dados. Como as variáveis analisadas não apresentaram distribuição normal, foram utilizados métodos estatísticos não paramétricos.

Foi realizada análise de correlação de Spearman para avaliar a associação entre os valores de cortisol após 4 horas e 8 horas e a dose final de trilostano.

Para todas as análises, foi considerado nível de significância de 5% ($p < 0,05$) e utilizou-se o programa R (R Core Team (2025)).

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

Foram avaliados 27 cães diagnosticados com hipercortisolismo pituitário-dependente. Em relação ao sexo, 18 (66,7%) eram fêmeas e 9 (33,3%) eram machos.

Tabela 1: Distribuição dos cães com hipercortisolismo pituitário-dependente de acordo com o sexo.

Sexo	n	%
Macho	9	33,3
Fêmea	18	66,7
Total	27	100

A idade dos animais no momento do diagnóstico variou de 5 a 17 anos, com média de 10,7 anos.

Tabela 2: Distribuição da idade dos cães no momento do diagnóstico.

Idade (anos)	n	%
5	1	3,7
6	4	14,8
7	1	3,7
8	3	11,1
9	3	11,1
10	3	11,1
11	2	7,4
12	3	11,1
13	4	14,8
15	2	7,4
17	1	3,7
Total	27	100

Quanto às raças, observou-se maior frequência de cães sem raça definida (SRD) (44,4%), seguidos por Poodle (14,8%). As demais raças apresentaram menor frequência, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3: Distribuição das raças dos cães com hipercortisolismo pituitário-dependente.

Raça	n	%
SRD	12	44,4
Poodle	4	14,8
Shih-tzu	2	7,4
Yorkshire	2	7,4
Cocker Spaniel	2	7,4
Pinscher	1	3,7

Maltês	1	3,7
Dachshund	1	3,7
Chihuahua	1	3,7
Blue/Red Heeler	1	3,7
Total	27	100

4.2 Valores de cortisol

Foram avaliados os valores de cortisol sérico 4 e 8 horas após a administração de dexametasona nos cães incluídos no estudo. Entretanto, alguns animais não realizaram a coleta na 4ª hora. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Valores de cortisol sérico 4 e 8 horas após a administração de dexametasona em cães com hipercortisolismo pituitário-dependente.

Variável	n	Média (µg/dL)	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Cortisol 4h	15	3,18	4,66	0,10	17,40
Cortisol 8h	27	3,31	1,51	1,25	6,07

4.3 Dose final de trilostano (mg/kg BID)

A dose final de trilostano utilizada no tratamento dos cães incluídos no estudo apresentou variação entre os animais avaliados, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 5: Dose final de trilostano utilizada no tratamento de cães com hipercortisolismo pituitário-dependente

Variável	n	Média (mg/kg)	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Dose final de trilostano	27	1,02	0,80	0,27	3,48

4.4 Correlação entre valores de cortisol e dose final de trilostano

Observou-se correlação positiva moderada entre o cortisol 4 horas após a dexametasona e a dose final de trilostano ($r = 0,526$; $p = 0,0438$), indicando que quanto maior o cortisol 4h pós-dexa, maior a dose de trilostano necessária para controlar a doença.

Para o cortisol 8h pós-dexa, não foi observada correlação com a dose final de trilostano ($r = 0,243$; $p = 0,223$).

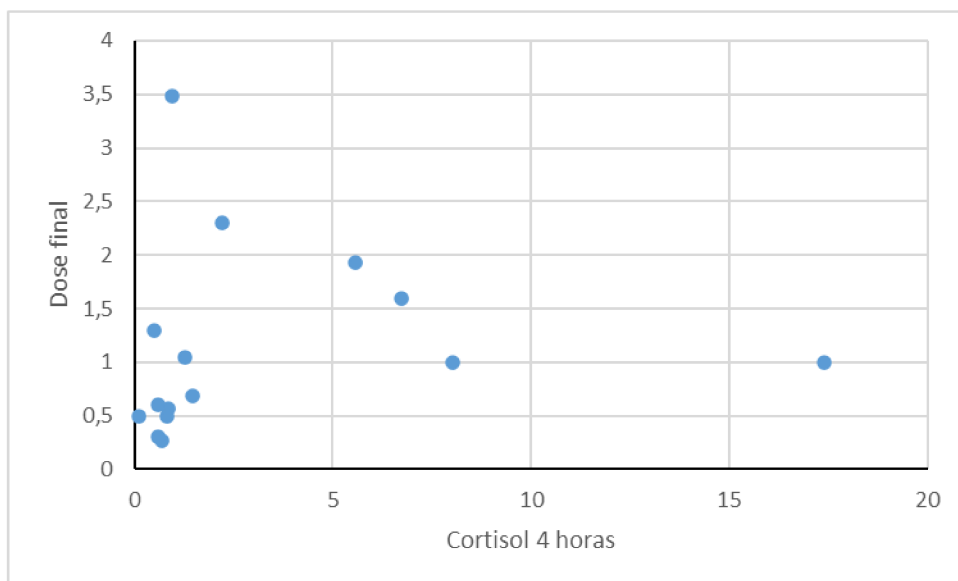


Figura 3 - Gráfico de dispersão entre o cortisol 4 horas após a administração de dexametasona e a dose final de trilostano em cães com hipercortisolismo pituitário-dependente.

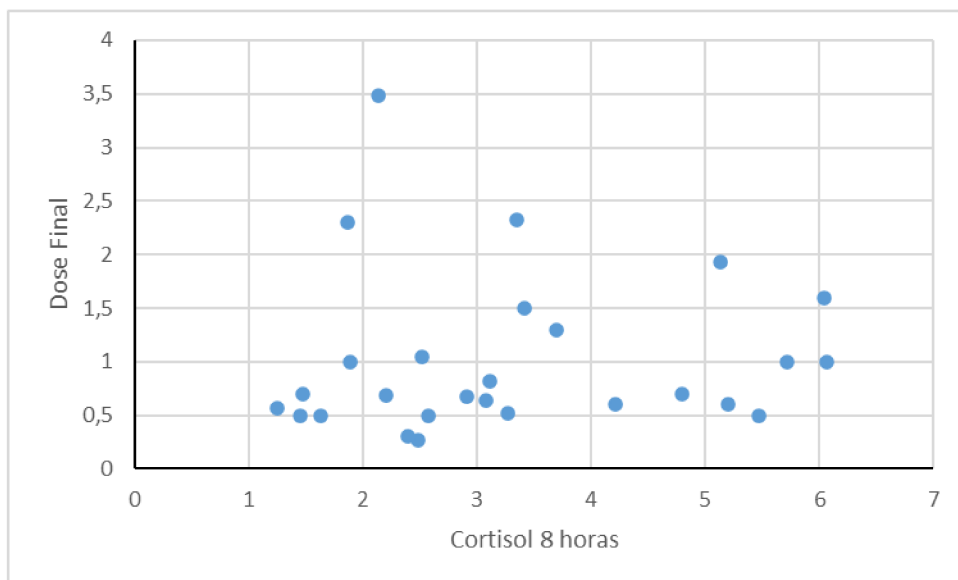


Figura 4 - Gráfico de dispersão entre o cortisol 8 horas após a administração de dexametasona e a dose final de trilostano em cães com hipercortisolismo pituitário-dependente.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar se os valores de cortisol obtidos durante o teste de supressão com baixa dose de dexametasona (TSBDD) poderiam apresentar associação com a dose final de trilostano necessária para o controle clínico de cães com hipercortisolismo pituitário-dependente (HCPD). Essa hipótese baseou-se em estudos prévios que demonstraram correlação entre as concentrações de cortisol obtidas após o teste de estimulação com ACTH e a dose final do medicamento, sugerindo que o estado funcional do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal no momento do diagnóstico pode influenciar a intensidade do tratamento necessário (Gouvêa et al., 2022). Semelhante ao observado por Gôuvea et al., (2022), observou-se que cães com maiores concentrações de cortisol na 4h do TSBDD tenderam a necessitar de doses mais elevadas do fármaco para alcançar controle clínico adequado da doença.

A importância do cortisol avaliado na quarta hora pode estar relacionada ao fato de que esse momento do teste reflete a resposta inicial da hipófise ao *feedback* negativo exercido pelos glicocorticoides. Em cães com HCPD, adenomas hipofisários frequentemente mantêm sensibilidade parcial a esse mecanismo, podendo ocorrer supressão transitória da secreção de ACTH nas primeiras horas após a administração de dexametasona (Feldman et al., 2015; Bugbee et al., 2023). Dessa forma, valores mais elevados de cortisol nesse período podem indicar maior autonomia funcional do adenoma hipofisário e, conseqüentemente, maior estímulo sobre o córtex adrenal, o que pode explicar a necessidade de doses mais altas de trilostano.

Por outro lado, não foi observada correlação significativa entre a dose final de trilostano e os valores de cortisol basal ou de cortisol avaliados oito horas após a administração de dexametasona. A falta de correlação com o cortisol basal é facilmente explicada. Possui elevada variabilidade fisiológica e pode ser influenciado por fatores como estresse e manipulação do paciente, o que limita sua utilidade como indicador isolado da atividade da doença ou da resposta terapêutica (Behrend et al., 2013). Já o valor de cortisol obtido na oitava hora do TSBDD tem como principal finalidade confirmar a presença ou ausência de supressão do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal, sendo útil para o diagnóstico do hipercortisolismo, porém com menor capacidade de fornecer informações sobre a intensidade da atividade hormonal da doença (Bugbee et al., 2023).

Em relação à caracterização da amostra, observou-se maior frequência de fêmeas e idade média de 10,7 anos, perfil semelhante ao descrito na literatura para cães com hipercortisolismo pituitário-dependente, que geralmente acomete animais de meia-idade a idosos e pode apresentar discreta predominância em fêmeas (Bennaim; Shiel; Mooney, 2019; Herrtage; Ramsey, 2015). Dessa forma, os animais incluídos no estudo são considerados representativos da população acometida pela doença.

Como limitação do estudo, destaca-se o número relativamente reduzido de animais incluídos na análise, decorrente da necessidade de atender aos rígidos critérios de inclusão estabelecidos e da ausência de alguns dados nos prontuários avaliados. Além disso, por se tratar de um estudo retrospectivo baseado em análise de prontuários clínicos, alguns registros apresentavam informações incompletas ou ausência de determinados resultados laboratoriais, o que levou à exclusão de parte dos casos inicialmente identificados. A utilização de prontuários físicos também pode representar uma limitação adicional, uma vez que esse tipo de registro está mais sujeito à perda de informações ao longo do tempo. Outra limitação refere-se ao uso exclusivo de trilostano na forma manipulada. Formulações manipuladas podem apresentar variações na biodisponibilidade e na concentração do princípio ativo, o que pode influenciar a resposta terapêutica e a necessidade de ajustes de dose. Apesar dessas limitações, os resultados obtidos demonstram uma associação estatisticamente significativa entre o cortisol avaliado na quarta hora do TSBDD e a dose final de trilostano, sugerindo que essa variável pode representar uma ferramenta auxiliar na compreensão da resposta terapêutica em cães com HCPD.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que os valores de cortisol avaliados na quarta hora após a administração de dexametasona no teste de supressão com baixa dose apresentaram correlação positiva com a dose final de trilostano utilizada no tratamento de cães com hipercortisolismo pituitário-dependente. Esse achado sugere que o cortisol avaliado nesse momento do teste, além de contribuir para a diferenciação das formas da doença, pode também refletir a intensidade da atividade do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal e auxiliar na estimativa da dose terapêutica necessária para o controle clínico da enfermidade. Dessa forma, a avaliação do cortisol na quarta hora do TSBDD pode representar uma ferramenta adicional útil na compreensão da resposta terapêutica e no estabelecimento mais individualizado do tratamento com trilostano em cães com HCPD.

REFERÊNCIAS

ARENAS, C.; MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENZA, M. D. Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Hoboken, v. 28, n. 2, p. 473-480, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.12303>.

BENNAIM, M.; SHIEL, R. E.; FORDE, C.; MOONEY, C. T. Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 32, n. 3, p. 967-977, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.15079>.

BENNAIM, M.; SHIEL, R. E.; MOONEY, C. T. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *Veterinary Journal*, v. 252, p. 105342, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105342>.

BEHREND, E. N. et al. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 27, n. 6, p. 1292-1304, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.12240>.

BEHREND, E. N.; MELIAN, C. Hyperadrenocorticism in dogs. In: RAND, Jacquie (ed.). *Clinical endocrinology of companion animals*. Ames: Wiley-Blackwell, 2013. p. 43-64.

BUGBEE, A.; RUCINSKY, R.; CAZABON, S.; KVITKO-WHITE, H.; LATHAN, P.; NICHELASON, A.; RUDOLPH, L. 2023 AAHA Selected Endocrinopathies of Dogs and Cats Guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 59, n. 3, p. 113–? (seguindo os dados de página inicial do PDF), 2023. DOI: 10.5326/JAAHA-MS-7368.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Canine hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). In: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. *Canine and feline endocrinology*. 4. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015. cap. 10, p. 377-451.

GOUVÊA, Fernanda Nastri et al. Association between post-ACTH cortisol and trilostane dosage

in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Domestic Animal Endocrinology*, [s. l.], v. 89, 106871, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2024.106871>.

HERRTAGE, M. E.; RAMSEY, I. K. Hiperadrenocorticismo em cães. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. (org.). *Manual de endocrinologia em cães e gatos*. 4. ed. São Paulo: Roca, 2015. p. 231-247. Tradução de: José Jurandir Fagliari. Tradução de: BSAVA manual of canine and feline endocrinology.

LEMETAYER, J.; BLOIS, S. Update on the use of trilostane in dogs. *Canadian Veterinary Journal*, v. 59, n. 4, p. 397-407, 2018.

MACFARLANE, L.; PARKIN, T.; RAMSEY, I. K. Pre-trilostane and three-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs. *Veterinary Record*, v. 179, n. 23, p. 597, 10 dez. 2016. DOI: 10.1136/vr.103744. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>

MARCO, V.D. Hiperadrenocorticismo Canino. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos*. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 5080-5119.

MIDENCE, J. N.; DROBATZ, K. J.; HESS, R. S. Cortisol concentrations in well-regulated dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 29, n. 6, p. 1529-1533, 2015.

OLAIMAT, A. R.; JAFARZADEHBALAGAFSHEH, P.; GOL, M.; COSTA, A.-M.; BIAGINI, G.; LUCCHI, C. Trilostane: Beyond Cushing's Syndrome. *Animals*, Basel, v. 15, n. 4, p. 415, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani15030415>

PETERSON, M. E. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 22, n. 1, p. 2-11, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.02.007>

SANDERS, K.; KOOISTRA, H. S.; GALAC, S. Treating canine Cushing's syndrome: current options and future prospects. *The Veterinary Journal*, v. 241, p. 42-51, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.09.014>.

SAN JOSÉ, Paula García et al. Survival of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated twice daily with low doses of trilostane. *Veterinary Record*, v. 191, n. 5, 2022. DOI: 10.1002/vetr.1913.

ZEUGSWETTER, F. K.; CARRANZA VALENCIA, A.; GLAVASSEVICH, K.;
SCHWENDENWEIN, I. Patterns of the low-dose dexamethasone suppression test in canine hyperadrenocorticism revisited. *Veterinary Clinical Pathology*, v. 50, n. 1, p. 62-70, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/vcp.12958>.