

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA PROGRAMA DE RESIDÊNCIA  
UNIPROFISSIONAL EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**JÚLIA DUARTE RODRIGUES**

**HIPERCORTISOLISMO EM CÃES: ATUALIZAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO E  
OPÇÕES TERAPÊUTICAS**

**UBERLÂNDIA-MG  
2023**

**JÚLIA DUARTE RODRIGUES**

**HIPERCORTISOLISMO EM CÃES: ATUALIZAÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO E  
OPÇÕES TERAPÊUTICAS**

Trabalho de Conclusão da Residência  
em Clínica Médica de Animais de  
Companhia da Universidade Federal  
de Uberlândia.

Orientadora: Profa. Dra. Sofia Borin  
Crivellenti.

**UBERLÂNDIA-MG**

**2023**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro lugar, por me permitir alcançar mais um objetivo profissional, que me fez crescer como médica veterinária e como ser humano.

Dedico os meus esforços aos meus pais e os agradeço pelo apoio incondicional em tudo que faço, sendo exemplos de dedicação e honestidade. Com a mesma importância, agradeço às minhas irmãs e à minha sobrinha, por serem meu ponto de apoio e por acreditarem sempre em mim.

Agradeço também ao meu namorado por compartilhar da profissão e de momentos de vida que foram fundamentais até aqui.

Agradeço às minhas parceiras do “quartinho”, amigas de residência, Pamela, Isabela e Luiza, por dividirem os momentos vividos no Hospital e fora dele durante esse tempo. A intensidade da residência nos causa angústias, medos, inseguranças, mas nos possibilitaram crescer juntas e construir uma relação importante para a caminhada.

Obrigada a todos os colegas que participaram desse processo, em especial aos meus “R2” Anne, Carol, Gustavo, Maressa e Sara, vocês foram exemplos para mim; aos meus “R1” Duda, Juliana, Malu e Vitor por estarem sempre dispostos a ajudar.

Agradeço também a toda equipe do Hospital Veterinário pelo suporte. Aos colegas residentes de todos os setores por compartilharem aprendizados e serem auxílio em diversos momentos.

Deixo meu agradecimento à professora Sofia Borin Crivellenti, a quem tenho grande admiração, que me orientou nesse período, pelos conhecimentos transmitidos desde a graduação, e por me inspirar a enxergar caminhos positivos na profissão, me possibilitando experienciar a endocrinologia veterinária. Agradeço também os professores Leandro, Matheus e Carolina pela disponibilidade diária, verdadeiros exemplos dessa profissão que merece todo meu reconhecimento e respeito. Aos preceptores e veterinários da rotina, em especial a Dra. Suzana pela solicitude.

Obrigada a Universidade Federal de Uberlândia, ao Programa de Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária por terem contribuído grandemente com a minha formação.

## Sumário

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| <b>1- INTRODUÇÃO</b>                                 | 7  |
| <b>2- OBJETIVO</b>                                   | 7  |
| <b>3- HIPERCORTISOLISMO EM CÃES</b>                  | 7  |
| 3.1 Terminologias                                    | 8  |
| 3.2 Etiologias e critérios diagnósticos              | 8  |
| 3.2.1 Hipercortisolismo de ocorrência natural        | 9  |
| 3.2.1.1 Hipercortisolismo ACTH-dependente            | 9  |
| 3.2.1.1.1 Hipercortisolismo pituitário-dependente    | 9  |
| 3.2.1.1.2 Secreção ectópica de ACTH                  | 10 |
| 3.2.1.1.3 Síndrome de Cushing subdiagnosticada       | 10 |
| 3.2.1.2 Hipercortisolismo ACTH-independente          | 11 |
| 3.2.1.2.1 Hipercortisolismo adrenal-dependente       | 11 |
| 3.2.1.2.2 Expressão aberrante de receptores adrenais | 11 |
| 3.2.1.2.3 Síndrome de Cushing subdiagnosticada       | 12 |
| 3.2.2 Síndrome de Cushing iatrogênica                | 12 |
| 3.3 Tratamento                                       | 12 |
| 3.3.1 Trilostano                                     | 13 |
| 3.3.2 Mitotano                                       | 14 |
| 3.3.3 Selegilina                                     | 15 |
| 3.3.4 Hipofisectomia                                 | 16 |
| 3.3.5 Adrenalectomia                                 | 17 |
| 3.3.6 Radioterapia                                   | 18 |
| 3.3.7 Perspectivas futuras                           | 19 |
| <b>4- CONCLUSÃO</b>                                  | 21 |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                                   | 22 |

## RESUMO

O hipercortisolismo é uma endocrinopatia frequentemente diagnosticada em cães. Essa condição se refere ao aumento da atividade de glicocorticóides, o que gera sinais clínicos como poliúria, polidipsia, polifagia, abaulamento abdominal e sarcopenia, além de outras manifestações. O hipercortisolismo pode ter origem hipofisária ou adrenal, e deve-se buscar essa diferenciação, já que as opções de tratamento se tornam cada vez mais amplas, possibilitando associar terapêuticas recém-descobertas e pesquisadas com as formas de tratamento conhecidas e mais utilizadas. Anteriormente, o hipercortisolismo era referido como sinônimo do “hiperadrenocorticism” ou “Síndrome de Cushing”, porém, atualmente é possível diferenciar esses conceitos para que sejam utilizados corretamente e a partir disso as doenças poderem ser melhor definidas, diagnosticadas e tratadas. A partir disso, o presente trabalho é uma revisão de literatura que teve como objetivo atualizar terminologias, critérios diagnósticos e opções de tratamento para o hipercortisolismo canino.

**Palavras-chave:** *Cushing; classificação; etiologia; hiperadrenocorticism; tratamento.*

## ABSTRACT

Hypercortisolism it's an endocrinopathy frequently diagnosed in dogs. This condition refers to the increase in glucocorticoid activity, which generates clinical signs such as polyuria, polydipsia, polyphagia, abdominal bulging, and sarcopenia, in addition to other symptoms. Hypercortisolism can have a pituitary or adrenal source, and this distinction must be sought, since the treatment options become increasingly wide, making it possible to associate recent therapeutic discoveries and research, with the known and most used forms of treatment. Previously, hypercortisolism was referred to as a synonym of "hyperadrenocorticism" or "Cushing's Syndrome", however, it's currently possible to differentiate those concepts so that they are used correctly, and from that, the diseases can be better defined and diagnosed then treated. From this, the present work is a literature review that had as its objective to update terminologies, diagnostic standards, and treatment options for canine hypercortisolism.

**Keywords:** *Cushing; classification; etiology; hyperadrenocorticism; treatment.*

## **1. INTRODUÇÃO**

A Residência em Medicina Veterinária é uma modalidade de ensino de pós-graduação *lato sensu* que se caracteriza por oferecer um programa intensivo de treinamento supervisionado em serviço. Na Universidade Federal de Uberlândia (UFU), a residência faz parte de um programa de dedicação exclusiva com duração de dois anos.

A Residência na UFU é oferecida para sete áreas de concentração, sendo elas Clínica Médica e Cirúrgica de Grandes Animais; Clínica Médica em Animais de Companhia; Clínica Cirúrgica em Animais de Companhia; Patologia Clínica Veterinária; Patologia Animal; Medicina de Animais Selvagens e Medicina Veterinária Preventiva.

De acordo com o regimento interno pela Comissão de Residência Multiprofissional (COREMU), esse modelo de pós-graduação visa formar profissionais de saúde, especialistas na Área de Concentração, com visão humanista, reflexiva e crítica, qualificados para o exercício na especialidade escolhida, com base no rigor científico e intelectual, pautado em princípios éticos, conhecedores dos diferentes cenários da Rede de Atenção à Saúde (RAS) do Sistema Único de Saúde, capazes de atuar com competência na área específica de formação.

Assim, para a conclusão dos dois anos de trabalho em estudo teórico e atuação prática, o residente deve realizar um trabalho com tema à sua escolha, que possa contribuir com seu desenvolvimento e o de outros médicos veterinários, especialmente os atuantes no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia.

## **2. OBJETIVO**

O presente trabalho tem como objetivo geral fornecer uma revisão de literatura com informações atuais e complementares aos conceitos conhecidos sobre o hipercortisolismo em cães e, assim, auxiliar nas condutas do médico-veterinário clínico, bem como apresentar perspectivas atuais e futuras de tratamento.

## **3. HIPERCORTISOLISMO EM CÃES**

Em cães, uma das doenças endócrinas mais frequentemente diagnosticadas é o hipercortisolismo. Mais comumente, o hipercortisolismo pode ser causado por aumento da

secreção de ACTH gerado por um adenoma pituitário (hipercortisolismo pituitário-dependente), o que acontece em 80% a 85% dos casos, ou por disfunção funcional primária da adrenal causada por um tumor adrenocortical (hipercortisolismo adrenal-dependente) que é secretor de cortisol, relatado em 15% a 20% dos casos (GALAC et al. 2010; LABELLE, et al. 2004 apud SANDERS, et al. 2017).

### **3.1 Terminologias**

De acordo com a Sociedade Europeia de Endocrinologia Veterinária (ESVE), o hipercortisolismo tem como definição a atividade excessiva de glicocorticoides devido ao cortisol. Segundo Sanders et al. (2018), essa condição também é conhecida como Síndrome de Cushing, pois foi descrita pela primeira vez pelo neurocirurgião Harvey Cushing em 1932.

Porém, atualmente a ESVE recomenda que os termos hipercortisolismo e Doença (ou Síndrome) de Cushing não sejam tratados como sinônimos, isso porque, de acordo com a Sociedade referida, Síndrome de Cushing é o termo abrangente para a variedade de sinais clínicos (síndrome) causadas pelo excesso crônico da atividade glicocorticoide, que pode ser devida a uma variedade de hormônios esteroides endógenos ou exógenos.

Além disso, outro termo bastante discutido é o Hiperadrenocorticismismo Canino (HAC), amplamente utilizado para definir a doença (HOFFMAN et al., 2019). O uso desse termo também é desencorajado pela ESVE, já que o HAC, por sua definição etimológica, abrangeria um aumento de todos os hormônios produzidos pela córtex da glândula adrenal.

### **3.2 Etiologias e critérios diagnósticos**

Segundo Bennaim, Shiel e Mooney (2019), o hipercortisolismo pode ser classificado como dependente de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), cujos representantes são os adenomas hipofisários e as neoplasias produtoras de ACTH ectópicas, ou como ACTH independente, cujas causas são os tumores adrenais ou a hiperplasia adrenal macronodular (que inclui o hipercortisolismo induzido pela alimentação). Ademais, ainda se considera a etiologia iatrogênica devido a corticoterapia. De acordo com os mesmos autores, a ocorrência de hipercortisolismo alimentar ou secreção ectópica de ACTH são limitados a relatos de casos individuais.

O diagnóstico de hipercortisolismo pode ser feito com base na falta de supressão do cortisol após administrar dexametasona em dose baixa (0,01 mg/kg) ou aumento dos níveis do cortisol após estimulação por ACTH (WEHNER et al., 2021)

No estudo realizado por Tanaka et al. (2022), um teste considerando o TRH (hormônio liberador de corticotropina), hormônio hipotalâmico que estimula a síntese e secreção de ACTH na hipófise deu evidências de que pode ser um teste rápido e confiável para diferenciar o hipercortisolismo pituitário-dependente do hipercortisolismo adrenal-dependente.

No geral, a ocorrência de hipercortisolismo, tanto de origem hipofisária quanto adrenal, aumenta com a progressão de idade, sendo que a probabilidade de doença clínica aumenta gradualmente a partir dos sete anos de idade (SCHOFIELD et al., 2022).

### **3.2.1 Hipercortisolismo de ocorrência natural**

#### **3.2.1.1 Hipercortisolismo ACTH-dependente**

O hipercortisolismo ACTH-dependente é uma condição na qual há elevada a produção de ACTH (DE MARCO, 2015).

A ESVE, por meio do projeto ALIVE de definições, propõe uma classificação desse hipercortisolismo em três grupos: hipercortisolismo pituitário-dependente; secreção ectópica de ACTH e Síndrome de Cushing subdiagnosticada.

##### **3.2.1.1.1 Hipercortisolismo pituitário-dependente**

O hipercortisolismo pituitário-dependente (HCPD) ocorre devido à secreção desregulada de ACTH pela hipófise. Isso geralmente está associado à neoplasia ou hiperplasia hipofisária (ESVE, 2021). A partir dessa definição, o projeto propõe que o diagnóstico do HDP seja baseado nos seguintes critérios: a) identificação de características clínicas compatíveis com síndrome de Cushing; b) excesso de cortisol detectado por exames dinâmicos da função pituitária-adrenal, que inclui um teste de supressão de dexametasona com sangue ou urina, ou um teste de estimulação por ACTH; c) que a comprovação da origem hipofisária da secreção do ACTH seja feita a partir de pelo menos um teste de diferenciação, que pode ser uma supressão com baixa dose (TSBDD) ou com alta dose (TSADD) de dexametasona usando sangue; uma supressão com TSADD combinada a

relação cortisol/creatinina urinária; concentração endógena de ACTH não suprimida; ausência de tumor adrenal a ultrassonografia; alterações características da morfologia hipofisária pela tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

Em cães, o tumor hipofisário mais comum é o adenoma corticotrófico (SANDERS, GALAC e MEIJ, 2021).

#### **3.2.1.1.2 Secreção ectópica de ACTH**

Por definição, essa forma rara de hipercortisolismo por secreção ectópica de ACTH é quando ocorre a secreção descontrolada do ACTH em um local não hipofisário, com provável origem em uma neoplasia maligna de origem neuroendócrina, a qual geralmente se trata de um carcinoma (ESVE, 2021).

Como proposto no trabalho da ESVE, os critérios atendidos para que se tenha o diagnóstico desse tipo de hipercortisolismo devem ser: a) sinais clínicos compatíveis com Síndrome de Cushing; b) falta de supressão à dexametasona; c) aumento acentuado do ACTH endógeno; d) imagem com aumento bilateral das adrenais e hipófise dentro dos limites normais; e) identificação do tumor não hipofisário com redução da secreção excessiva do ACTH após a retirada da neoplasia.

A Associação Europeia comenta ainda que a hipocalcemia grave tem sido um achado típico nesses casos. Além disso, ressalta que os pulmões e o pâncreas devem ser avaliados quanto à presença de tumor secretor de ACTH embora, possam ser muito pequenos, o que dificulta o processo de identificação dos mesmos.

No caso relatado por Soler Arias et al. (2022), foi feito exame *post mortem* de um cão diagnosticado com hiperplasia adrenocortical nodular bilateral, e partir do histopatológico e da imunocoloração de ACTH, foi possível detectar hipersecreção de cortisol resultante da síntese ectópica de ACTH nas células adrenocorticais.

#### **3.2.1.1.3 Síndrome de Cushing subdiagnosticada**

A Síndrome de Cushing subdiagnosticada se refere a uma síndrome clínica na qual os achados da Síndrome de Cushing são devidos ao excesso de secreção de ACTH, cujo excesso do cortisol não pode ser comprovado por meio de testes endócrinos (ESVE, 2021).

Mais uma vez, para que esse diagnóstico seja dado, é preciso que os seguintes critérios sejam atendidos: a) sinais clínicos da síndrome de Cushing e exclusão de outras

causas desses sinais; b) resultados normais de todos os testes dinâmicos da função pituitária-adrenal; c) ACTH endógeno não suprimido; d) imagem abdominal sem evidência de tumor adrenal secretor de glicocorticoides.

### **3.2.1.2 Hiper cortisolismo ACTH-independente**

#### **3.2.1.2.1 Hiper cortisolismo adrenal-dependente**

De acordo com definição proposta pela ESVE (2021), o hiper cortisolismo adrenal-dependente ocorre devido à secreção desregulada de cortisol a partir do córtex da glândula adrenal, que geralmente está associada a neoplasia ou hiperplasia da mesma.

Para que o diagnóstico seja preciso, os critérios recomendados são: a) identificação de um conjunto de características clínicas da Síndrome de Cushing, que devem incluir o histórico, o exame físico e os resultados de testes clínico-patológicos; b) excesso de cortisol detectado por testes dinâmicos de função hipófise-adrenal (TSBDD/TSADD com sangue ou urina ou TEACTH); c) teste de diferenciação que confirme a independência de ACTH, que inclui a concentração endógena de ACTH suprimida, tumor adrenal secretor de glicocorticoides e/ou alterações características da morfologia adrenal por meio de ultrassonografia, TC ou RM.

#### **3.2.1.2.2 Expressão aberrante de receptores adrenais**

O hiper cortisolismo independente de ACTH pode ser causado pelo excesso de secreção de cortisol por uma expressão aberrante de receptores no córtex adrenal. Atualmente pode-se identificar a presença de receptores para o polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), que é tido como hiper cortisolismo dependente de alimentos, já que a partir da ingesta, ocorre a liberação de GIP do intestino delgado, que se liga ao seu receptor na glândula adrenal, causando secreção excessiva de cortisol (ESVE, 2021).

O projeto ALIVE (2021) propõe que o diagnóstico dessa expressão ligada ao alimento seja baseada nos critérios de que o paciente apresente sinais clínicos da síndrome de Cushing; resultados normais do teste dinâmico da função hipófise-adrenal com supressão da concentração endógena de ACTH; sem sinais de diminuição adrenal e imagem da hipófise normal e que haja aumento da relação cortisol-creatinina urinária. Além disso, propõe que

seja feito o teste de octreotida de suporte, na qual a medicação previne o aumento do cortisol quando induzido pelo alimento.

### **3.2.1.2.3 Síndrome de Cushing Subdiagnosticada**

Diferente da Síndrome de Cushing subdiagnosticada descrita anteriormente, de acordo com a ESVE (2021), neste caso se trata da síndrome clínica causada por um tumor adrenal secretor de hormônio que não seja o cortisol, mas que possui ação glicocorticoide, como a corticosterona e a progesterona.

O diagnóstico requer sinais clínicos da síndrome de Cushing com resultados normais ou diminuídos do cortisol a partir de testes dinâmicos do eixo, além ter tumor adrenal, ou ACTH endógeno baixo, ou imagem abdominal compatível com tumor secretor de glicocorticoide (ESVE, 2021).

### **3.2.2 Síndrome de Cushing iatrogênica**

É a condição que se refere a uma forma de síndrome de Cushing causada pela administração crônica de glicocorticoides sistêmicos ou tópicos (ESVE, 2021). De acordo com a Associação, nesse caso, o diagnóstico é baseado no histórico do paciente ter recebido recentemente uma terapia crônica com corticoides, junto a falta da secreção de cortisol demonstrado por meio de um teste de estimulação por ACTH (TEACTH). Além disso, com a retirada da terapia exógena, os sinais clínicos devem se resolver. Deve-se atentar que retirada seja realizada de forma gradual, para que se evite a ocorrência do hipoadrenocorticism.

## **3.3 Tratamento**

O tratamento do hipercortisolismo tem como objetivos principais retirar a fonte de excesso de ACTH ou de cortisol, alcançar níveis normais do cortisol, eliminar os sinais clínicos, reduzir as complicações da doença e a mortalidade, bem como melhorar a qualidade de vida (SANDERS, KOOISTRA E GALAC, 2018).

### 3.3.1 Trilostano

Segundo Lemetayer e Blois (2018), o tratamento do hipercortisolismo pituitário-dependente (HCPD) e adrenal-dependente (HCAD) em cães pode ter três abordagens principais, sendo elas a clínica, cirúrgica e radioterapia. De acordo com as mesmas autoras, o trilostano é um medicamento eficaz e seguro para o tratamento de ambas origens do hipercortisolismo, porém, deve-se atentar quanto às alterações associadas à doença, como hipertensão e proteinúria, condições que podem requerer terapia específica.

Atualmente a melhor escolha medicamentosa considerada para o hipercortisolismo pituitário-dependente é o trilostano, que costuma causar menos efeitos adversos que outras opções, como o mitotano (OLIVEIRA e ROMÃO, 2021).

O trilostano é um inibidor competitivo da enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase, o que faz com que haja o bloqueio da produção de cortisol (POTTS et al., 1978).

A dose inicial proposta de trilostano pela empresa produtora da medicação comercial Vetoryl<sup>®</sup> foi de 6 mg/kg, uma vez ao dia, a qual se mostrou eficaz. Mesmo ressaltando que a dose deve ser ajustada de acordo com a resposta do indivíduo, assim como a partir do monitoramento laboratorial, já que a maioria dos cães ficaram estáveis com doses entre 2-10 mg/kg ao dia (VETORYL, 2019), tal protocolo, não se encaixava para todos os pacientes e novos estudos foram iniciados por pesquisadores na área, especialmente com a entrada da medicação nos Estados Unidos a partir de 2008.

Estudos descreveram a utilização do trilostano a cada doze horas, em doses iniciais que variaram de 0,5 a 7,5 mg/kg e finais de 0,2 a 9 mg/kg (VAUGHAN et al., 2008), ressaltando a importância de se avaliar individualmente cada paciente. Feldman (2011) também concluiu em um estudo que o trilostano é potente e eficaz em doses inferiores às recomendadas pelo fabricante da medicação e de alguns relatos na literatura.

Em um estudo realizado por Feldman e Kass (2012), afirmam que a sensibilidade individual ao trilostano provavelmente contribui para determinar a quantidade necessária do medicamento para a resolução dos sinais clínicos. Na pesquisa desenvolvida pelos autores, buscou-se avaliar a relação do maior peso corporal com a necessidade de menores doses do trilostano, em que, apesar de estatisticamente não comprovada, houve a tendência de que cães com mais de 30 quilogramas (Kg), ou até maiores que 15 Kg, tem seus sinais clínicos controlados com doses menores em mg/kg quando comparados aos cães com peso inferior.

No trabalho retrospectivo realizado por San José et al. (2022), foi possível demonstrar que o tempo de sobrevida de cães diagnosticados com hipercortisolismo pituitário-dependente e tratados com baixa dose de trilostano foi em média 998 dias. Puderam concluir também que esse tratamento feito a cada doze horas fornece uma sobrevida mais longa do que a relatada para cães tratados uma ou duas vezes ao dia com doses mais altas, comparando com estudos anteriores, e que a idade avançada, a presença de calcinose cutânea, o baixo escore de condição corporal e a maior contagem de plaquetas, são preditivos de pior prognóstico, enquanto que com relação a pressão arterial, não foi possível estabelecer essa relação.

Outros estudos investigaram o tempo de sobrevida de animais tratados e não tratados com trilostano, como o caso do trabalho realizado por Shoefield et al. (2019). Neste, o tempo médio de sobrevida para casos diagnosticados de hipercortisolismo foi de 510 dias, tratados ou não. Ademais, não demonstraram diferença significativa nos tempos médios de sobrevida dos cães com origem adrenal ou hipofisária da doença.

### **3.3.2 Mitotano**

O mitotano trata-se de um quimioterápico adrenocorticolítico, que causa necrose ou atrofia do córtex adrenal, com maior impacto na zona reticular, que é a porção da glândula que secreta o cortisol, além de interferir com a biossíntese de esteroides, mecanismo que ainda não é bem explicado (REINE, 2007).

Borin-Crivellenti (2015) descreveu que a terapia com mitotano é composta por duas fases distintas, e que os tutores devem ter completo entendimento sobre a doença e sobre as potenciais complicações do tratamento.

A indução é a fase na qual ocorrerá rápida destruição do córtex adrenal. A dose convencional é de 25-50 mg/kg/dia, dividida em duas doses (25-35 mg/kg/dia para cães com diabetes mellitus concomitante), em média por 10 dias (7-14 dias). Testes de estimulação com ACTH devem ser realizados dentro deste intervalo de tempo para avaliação da resposta à indução. A indução é encerrada quando a concentração sérica basal de cortisol estiver entre 2-5 µg/dL e a pós-ACTH for < 5 µg/dL. Caso o paciente ainda não tenha apresentado resposta satisfatória, a indução deve ser continuada e testes de estimulação com ACTH realizados a cada 3-5 dias (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

A administração concomitante de glicocorticoide prednisona 0,15-0,25 mg/kg, VO, SID para redução dos efeitos adversos causados pelo hipocortisolismo é defendida por alguns endocrinologistas, porém poderá causar persistência dos sinais clínicos e dificultar o reconhecimento do momento de parar a indução e iniciar a manutenção. Caso opte pela associação, salienta-se que o cão deve permanecer 24 horas sem receber prednisona para realização dos testes de estimulação com ACTH (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

A fase de manutenção deve ser iniciada quando o teste de estimulação com ACTH e os sinais clínicos indicarem um bom controle da doença. Tipicamente, a manutenção é realizada utilizando mitotano 50 mg/kg/semana, VO, dividida em 2-3 doses semanais. Após iniciada a manutenção, a estimulação com ACTH deve ser realizada após 30 dias. O objetivo da manutenção é manter as concentrações de cortisol pós-ACTH entre 2-5 µg/dL. Se a concentração pós-ACTH estiver < 2 µg/dL, a dose ou a frequência do mitotano deve ser reduzida, e se o cortisol pós-ACTH for superior a 5-6 µg/dL, a dose ou a frequência do mitotano deve ser aumentada. Se houver alteração da dose ou frequência da medicação, outro teste de estimulação com ACTH deve ser realizado dentro de 3-4 semanas. Caso as concentrações de cortisol pós-ACTH mantenham-se dentro da faixa desejada e o paciente apresente controle dos sinais clínicos, os testes de estimulação poderão ser realizados a cada 3-6 meses (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

Cerca de 50% dos cães tratados com mitotano apresentam recidivas dentro do primeiro ano de tratamento. Quando os cães demonstrarem novamente os sinais clínicos do HC, outro teste de estimulação com ACTH deve ser realizado, e em caso de recidiva da doença. Nova indução deve ser iniciada. Atenção à persistência/reincidência de poliúria/polidipsia, devido à possibilidade de outras comorbidades (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

Em um caso relatado por Park et al. (2021), um cão diagnosticado com hiperadrenocorticismismo arresponsivo ao trilostano e que apresentou piora clínica após seu uso, apresentou melhora após terapia com mitotano.

### **3.3.3 Selegilina**

O cloridrato de selegilina (L-deprenila) é um inibidor da secreção de ACTH, aumentando a secreção dopaminérgica pelo eixo hipotálamo-hipófise. Cerca de 80% dos cães não respondem ao tratamento, mas deve ser considerado nos casos em que os demais fármacos forem contraindicados, ou se o proprietário for incapaz de monitorar

adequadamente as terapias com mitotano ou trilostano. Não recomendado para cães com DM, pancreatite, insuficiência cardíaca e doença renal. A dose recomendada é 1 mg/kg, VO, SID e, se não houver resposta adequada, esta pode ser aumentada para 2 mg/kg, VO, SID. Devido baixa interferência na produção de cortisol, a monitoração pelos testes endócrinos fica frequentemente dificultada (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

Recentemente, no estudo piloto realizado por De Carvalho et al. (2022), foi avaliada a terapia combinada entre selegilina e trilostano no tratamento do hipercortisolismo pituitário-dependente em cães, utilizando quinze animais. A partir desses casos, os autores puderam concluir que a selegilina com o trilostano foi um protocolo viável e seguro, porém, mais estudos são necessários para esclarecer os efeitos das terapias combinadas, buscando reduzir o risco de hipoadrenocorticismo e para que se conheça as necessidades de dosagem de trilostano, concentração de ACTH endógeno, adenomegalia e repercussões metabólicas em comparação com terapia única com trilostano.

### **3.3.4 Hipofisectomia**

A hipofisectomia transesfenoidal é um tratamento eficaz que pode remover diretamente os tumores hipofisários que causam hipercortisolismo pituitário-dependente em cães. Porém, é importante a experiência técnica do cirurgião o manejo pós-operatório para que o procedimento seja seguro e eficaz, além de ser fundamental o diagnóstico e classificação do tumor com base na ressonância magnética (HARA, 2020).

No trabalho realizado por Hanson et al. (2005) foram avaliados 150 cães com hipercortisolismo pituitário-dependente que realizaram hipofisectomia transesfenoidal. Esse estudo mostrou uma remissão do HCPD em 127 animais, resultado que possibilitou considerar o procedimento cirúrgico eficaz, especialmente para cães com hipófises pouco a moderadamente aumentadas, fator relacionado à sobrevida e a recidiva da doença. Essa recidiva pode ocorrer em razão do crescimento de células de adenoma *in situ*, já que após a cirurgia, a fossa hipofisária geralmente contém células hipofisárias não visualizadas pelo cirurgião. Além disso, é importante destacar que após a hipofisectomia, os animais podem desenvolver ceratoconjuntivite seca, hipoadrenocorticismo e hipotireoidismo permanentes e diabetes insipidus central temporário, cujos tratamentos serão baseados em lubrificação ocular, e reposição hormonal (cortisona, tiroxina e desmopressina), respectivamente.

### 3.3.5 Adrenalectomia

A adrenalectomia laparoscópica é uma alternativa considerada minimamente invasiva se comparada a abordagem de laparotomia convencional para tumores adrenais pequenos a moderados (BALSA e CULP, 2019), sendo considerada o tratamento de escolha para o HAD, a não ser que a avaliação pré-operatória evidencie lesões metastáticas, invasão de outros órgãos ou vasos, ou exista risco iminente de tromboembolismo (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

Vale ressaltar que é imprescindível que se tenha a disposição uma unidade de terapia intensiva para pós-operatório pós-adrenalectomia, visto todas as necessidades de monitoração e cuidados descritos a seguir (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

O tratamento prévio com mitotano ou trilostano é recomendado por alguns autores, a fim de se tentar controlar os sinais da hipercortisolemia antes da cirurgia. Contraindica-se a suplementação com glicocorticoides antes da adrenalectomia, pois pode haver piora dos sinais clínicos, hipertensão, retenção hídrica e tromboembolismo. A suplementação só deve ser iniciada no transcirúrgico. Assim que o tumor adrenal for identificado, deve-se iniciar a administração IV de dexametasona 0,1-0,2 mg/kg, IV em 6 horas de infusão contínua, a qual deve ser reduzida para 0,02 mg/kg por dia, IV, BID até que o animal possa receber a medicação por via oral (tipicamente 48-72 horas após a cirurgia). A dexametasona deve ser substituída pela prednisona 0,25-0,5 mg/kg, VO, BID, assim que possível. Essa dose deve ser reduzida gradualmente num intervalo de 3-4 meses. Se a adrenalectomia tiver sido parcial, a prednisona poderá ser suspensa, quando a adrenal contralateral se tornar funcional (avaliar pelo teste de estimulação com ACTH). Os pacientes com adrenalectomia total devem ser tratados para hipoadrenocorticismismo (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

As concentrações séricas dos eletrólitos sódio e potássio devem ser monitoradas no pós-operatório por 24-48 horas. Hiponatremia ( $\text{Na} < 138 \text{ mEq/L}$ ) e hipercalcemia ( $\text{K} > 5,5 \text{ mEq/L}$ ) ocorrem em cerca de 40% dos cães adrenalectomizados. Tais anormalidades costumam se resolver à medida que a dose de glicocorticoide for reduzida. A suplementação com mineralocorticoide está indicada caso essas anormalidades perdurem por mais de 48 horas. O pivalato de desoxicorticosterona (Zycortal®) 2,2 mg/kg, SC, a cada 25 dias é o mineralocorticoide com melhores resultados. O acetato de fludrocortisona (Florinefe®) 0,02 mg/kg/dia, VO (dividida em duas administrações diárias) também pode ser utilizado. Essa dose poderá ser reduzida e, então, interrompida após 14-21 dias, ou reiniciada caso ocorram anormalidades eletrolíticas (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

No estudo retrospectivo realizado por Cavalcanti et al. (2020), foi possível avaliar a taxa de sobrevivência de cães com tumores adrenais pequenos sem invasão vascular, que foram submetidos a adrenalectomia. Os autores relatam 92,2% de sobrevida a curto prazo e 83,3% no tempo de um ano.

De acordo com Hayes (2022) os procedimentos cirúrgicos de adrenalectomia podem ser separados a partir do seu tamanho e invasão vascular, que dão ao profissional o grau crescente de desafio cirúrgico, em categorias que didaticamente são: nódulos adrenais menores ou iguais a dois centímetros sem invasão vascular; maiores que dois centímetros sem invasão vascular; maiores que dois centímetros com invasão vascular e veia cava pré-hepática ou trombo renal; maiores que dois centímetros com invasão vascular e trombo caval hepático ou pós-hepático e os maiores que dois centímetros com invasão da parede da veia cava, que necessita de cavectomia.

A glândula adrenal direita é geralmente mais complexa de abordar cirurgicamente, devido a sua proximidade com a veia cava caudal em cães, que pode estar em contato direto a partir de suas túnicas, o que torna as cirurgias minimamente invasivas ainda mais desafiadoras (COLLIVIGNARELLI et al., 2022).

### **3.3.6 Radioterapia**

A radioterapia é uma ferramenta terapêutica na medicina veterinária que pode fornecer controle sobre muitos tumores para os quais não havia tratamento eficaz e se apresenta também como tratamento paliativo promissor para pacientes com neoplasia em estágios mais avançados (DEL PORTILLO et al., 2020). O princípio da radioterapia é o efeito da radiação ionizante que ocasiona a morte das células neoplásicas, ou evita a sua multiplicação (VETTORATO et al., 2017)

Sawada et al. (2018) buscaram avaliar os efeitos da radioterapia (RT) em cães com hipercortisolismo ACTH-dependente, devido a tumores hipofisários. O estudo apoiou a ideia de que a RT é um tratamento eficaz que reduz o tamanho da hipófise e o efeito de massa, mas não altera concentrações plasmáticas de ACTH e cortisol sanguíneo, o que faz necessário o uso de trilostano como terapia adicional. Nos casos avaliados, não foi observada recidiva dos tumores, porém, os animais que apresentavam sinais neurológicos antes da terapia puderam apresentar recidiva desses sinais, por hemorragia hipofisária ou por efeito adverso como a otite média, enquanto alguns animais demonstraram resolução completa dos sinais clínicos.

No relato de caso apresentado por Del Magno et al. (2019), foi possível demonstrar seis anos de sobrevida em um cão após diagnóstico de hipercortisolismo causado por macroadenoma hipofisário. Nesse caso, foi feito procedimento cirúrgico de hipofisectomia transesfenoidal, apresentou recorrência dos sinais clínicos e recidiva do tumor, momento em que se optou pela terapêutica com trilostano e radioterapia. Esse tratamento combinado pode prolongar o tempo livre de doença e assim aumentar a sobrevida dos cães.

### **3.3.7 Perspectivas futuras**

No trabalho realizado por Sanders, Kooistra e Galac (2018), os autores propõem uma visão geral de medicamentos que podem demonstrar ter seletividade, eficácia ou níveis de tolerância maiores, se comparados às opções terapêuticas disponíveis e mais utilizadas. Nesse sentido, as pesquisas avançam na investigação de fármacos como o acetato de abiraterona, os agonistas inversos do fator esteroideogênico-1 (SF-1), os inibidores da esterol-o-acil-transferase 1, a cabergolina, o pasireotida, octreotida, ácido retinóico, as quimeras de dopamina/somatostatina e os antagonistas do receptor da melanocortina.

Nesse sentido, Sanders et al. (2018), avaliaram a ação de um agonista inverso do SF-1, a partir das teorias de que o SF-1 participa da formação adrenal e da transcrição de genes que codificam enzimas esteroideogênicas, ação que pode ser estimulada pela ligação do ACTH ao receptor de melanocortina no córtex adrenal. Assim, é esperado que haja aumento da atividade do SF-1 no hipercortisolismo pituitário-dependente. O estudo mostrou que o composto agonista de SF-1 inibiu a produção de cortisol e a expressão genética em células adrenocorticais.

A pasireotida inibe a secreção de ACTH pela hipófise. Foi feito um estudo para avaliar o efeito combinado da pasireotida com trilostano, a partir do qual, constatou-se que o uso dos dois medicamentos juntos pode prevenir a progressão de tumores hipofisários e o desenvolvimento dele, além de que nenhum sinal neurológico ou efeitos adversos aparentes foram observados durante o tratamento com a pasireotida, sugerindo que a abordagem terapêutica seja segura (LOTTATI e BRUYETTE, 2018).

Em trabalhos baseados na medicina humana, o uso de medicamentos direcionados à hipófise baseia-se na ocorrência de adenomas hipofisários secretores de ACTH que expressam o receptor de dopamina subtipo 2 (DRD2) e o receptor de somatostatina subtipo 5 (SST5) produzindo cabergolina, um agonista DRD2 altamente seletivo, e pasireotida, um receptor de somatostatina ligante (SRL) com alta afinidade para SST5 e por isso podem ser

drogas eficazes no tratamento do hipercortisolismo pituitário-dependente (GATTO, ARVIGO e FERONE, 2020; PIVONELLO et al., 2022).

A Cabergolina tem eficácia em cerca de 42% dos cães portadores de HCPD, pois aproximadamente 60% dos tumores corticotróficos possuem receptores dopaminérgicos funcionais, e por isso, a droga não é considerada como tratamento padrão. Além disso, é conhecido que a cabergolina tem potencial para reduzir o tumor hipofisário, e assim pode ser considerado para animais com sinais neurológicos devido aos efeitos da massa aos tecidos adjacentes (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

Agentes direcionados à hipófise, como a cabergolina e pasireotida, oferecem controle hormonal e redução do volume do tumor hipofisário (GADELHA, WILDEMBERG e SHIMON, 2022).

Frank e Morandi (2021) buscaram avaliar se o uso da vitamina A (ácido retinóico) diminui o cortisol e reduz os sinais clínicos em cães com hipercortisolismo pituitário-dependente. Nesse estudo, um dos cinco cães avaliados apresentou melhora de alguns sinais clínicos, porém as concentrações de cortisol e o tamanho da glândula adrenal não diminuíram durante a medicação, fatores que fazem com que o uso da vitamina A como terapia única não seja indicada.

A isotretinoína, agente derivado da vitamina A, também mostrou ação reguladora das células corticotróficas neoplasias, tanto em proliferação como em diferenciação celular. Assim, é esperado que haja diminuição da produção do ACTH, o que contribui para controle de sinais clínicos e redução tumoral (FRANK e MORANDI, 2021).

O acetato de abiraterona (AA) é um inibidor seletivo da enzima 17 $\alpha$ -hidroxilase/C17,20-liase (CYP17), presente nas adrenais e tecidos gonadais, implicando na síntese de andrógenos (CARRILO GEORGE, 2021). No trabalho feito por Sanders et al. (2018), foi usado um modelo *in vitro* de células adrenocorticais, após 72 a 96 horas, o acetato de abiraterona inibiu efetivamente a produção de cortisol, tanto nas concentrações basais de cortisol como após o estímulo por ACTH, sem alterar a produção de aldosterona. Além disso, o AA foi capaz de inibir a 17-alfa-hidroxiprogesterona.

No estudo realizado por Teshima et al. (2015), foi apontado efeito positivo da carbenoxolona sobre a secreção de ACTH, que foi reduzida devido sua ação inibitória de uma enzima conversora de cortisol, que estaria super expressa em adenomas hipofisários.

Por outro lado, outros estudos buscaram avaliar outros agentes, como o caso do L-Deprenyl, um inibidor da monoamina oxidase, que foi hipotetizado para regular negativamente o ACTH aumentando os níveis dopamina, que faria um possível controle do

hipercortisolismo hipófise dependente, porém, essa hipótese não foi confirmada e a medicação não é recomendada (REUSCH, STEFFEN e HOERAUF, 1999).

#### **4. CONCLUSÃO**

O hipercortisolismo canino pode gerar consequências importante na saúde do animal a longo prazo, o que sustenta a necessidade de correto diagnóstico e devida abordagem terapêutica individualizada, para que se garanta tempo de vida com qualidade ao paciente. Atualmente se tem mais esclarecimentos sobre as terminologias mais adequadas para as condições de doença hipofisária ou adrenal, o que contribui para que as pesquisas avancem, com objetivo de proporcionar um tratamento seguro e eficaz. Essa revisão de literatura buscou expor as atualizações no contexto geral do hipercortisolismo, com enfoque nas nomenclaturas e terapias.

## REFERÊNCIAS

BALSA, I. M.; CULP, W. T. N. Use of minimally invasive surgery in the diagnosis and treatment of cancer in dogs and cats. **Veterinary sciences**, v. 6, n. 1, p. 33, 2019.

BERMEJO, A. C. et al. Laboratory assessment of trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 34, n. 4, p. 1413-1422, 2020.

BORETTI, F. et al. Comparison of two prepill cortisol concentrations in dogs with hypercortisolism treated with trilostane. **BMC veterinary research**, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2018.

BORIN-CRIVELLENTI, S. Endocrinologia. In: CRIVELLENTI, L.Z.; BORIN-CRIVELLENTI, S. Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais. São Paulo, v.2, 2015.

CARRILLO GEORGE, C. et al. Implicaciones del ratio neutrófilos-linfocitos en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con acetato de abiraterona. 2021.

CAVALCANTI, J. V. J et al. Outcome in dogs undergoing adrenalectomy for small adrenal gland tumours without vascular invasion. **Veterinary and comparative oncology**, v. 18, n. 4, p. 599-606, 2020.

COLLIVIGNARELLI, F. et al. Two-Port Laparoscopic Adrenalectomy in Dogs. **Animals**, v. 12, n. 21, p. 2917, 2022.

DE CARVALHO, G. L.C. et al. Assessment of selegiline and trilostane combined therapy efficacy for canine pituitary-dependent hypercortisolism treatment: A pilot randomized clinical trial. **Research in Veterinary Science**, v. 150, p. 107-114, 2022.

DEL MAGNO, S. et al. Sequential Treatment of a Large Pituitary Corticotroph Neoplasm and Associated Neurological Signs in a Dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 55, n. 2, 2019.

DEL PORTILLO, I. et al. Radiation therapy in veterinary medicine: a practical review. *Companion Animal*, v. 25, n. 7, p. 1-15, 2020.

DE MARCO, V. Hiperadrenocorticismo canino. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. Tratado de medicina interna de cães e gatos. Rio de Janeiro: editoras Roca, Guanabara Koogan e Grupo Editorial Nacional, 2015, p. 3926-3956.

ESVE. European Society of Veterinary Endocrinology. Disponível em: <<https://www.esve.org/alive/search.aspx>> . Acesso: 05 de Janeiro de 2023.

FRANK, L. A.; MORANDI, F. Vitamin A failed to ameliorate clinical signs in dogs with pituitary-dependent hypercortisolemia. **Veterinary Dermatology**, v. 32, n. 4, p. 371-e104, 2021.

FELDMAN, E. C. Avaliação do tratamento com trilostano em dose baixa duas vezes ao dia administrado por via oral em cães com hiperadrenocorticismo de ocorrência natural. **Journal of the American Veterinary Medical Association** , v. 238, n. 11, pág. 1441-1451, 2011.

FELDMAN, Edward C.; KASS, Philip H. Trilostane dose versus body weight in the treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 26, n. 4, p. 1078-1080, 2012.

GARCÍA SAN JOSÉ, P. et al. Survival of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated twice daily with low doses of trilostane. **Veterinary Record**, p. e1630, 2022.

GATTO, F.; ARVIGO, M.; FERONE, D. Expressão de receptores de somatostatina e resposta de pacientes a tratamento médico direcionado em tumores hipofisários: evidências e controvérsias. **Journal of Endocrinological Investigation** , v. 43, n. 11, pág. 1543-1553, 2020.

GOLINELLI, S. et al. Comparison of methods to monitor dogs with hypercortisolism treated with trilostane. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 6, p. 2616-2627, 2021.

GOUVÊA, F. N. et al. Correlação entre cortisol pós-ACTH, variáveis diagnósticas e a posologia do trilostano em cães portadores de hipercortisolismo ACTH dependente. 2022.

HANSON, J. M. et al. Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, n. 5, p. 687-694, 2005.

HARA, Y. Transsphenoidal surgery in canines: safety, efficacy and patient selection. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 11, p. 1, 2020.

HAYES, G. Update on Adrenalectomy. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 52, n. 2, p. 473-487, 2022.

HOFFMAN, J. M. et al. Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. **Journal of Small Animal Practice**, v. 59, n. 11, p. 681-690, 2018.

KIM, H. et al. Increases in serum carbonylated protein levels of dogs with hypercortisolism. **Endocrine Journal**, v. 69, n. 12, p. 1387-1394, 2022.

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

LOTTATI, M.; BRUYETTE, D. S. Outcomes of the addition of pasireotide to traditional adrenal-directed treatment for dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism secondary to macroadenoma: 9 cases (2013–2015). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 252, n. 11, p. 1403-1408, 2018.

OLIVEIRA, B. M. M.; ROMÃO, F. G. HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES-REVISÃO DE LITERATURA. **Almanaque de Ciências Agrárias-ACA**, v. 5, n. 01, p. 1-15, 2021.

PARK, S. et al. Successful treatment of occult hyperadrenocorticism with mitotane but not trilostane in a dog. **Veterinary Medicine and Science**, v. 7, n. 4, p. 1150-1153, 2021.

PIVONELLO, R. et al. The dopaminergic control of Cushing's syndrome. **Journal of Endocrinological Investigation**, p. 1-19, 2022.

POTTS, G.O, et al. Trilostano, um inibidor oralmente ativo da biossíntese de esteroides. *Esteróides*. 1978; 32 :257-267.

REINE, N. J. Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: mitotane versus trilostane. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 22, n. 1, p. 18-25, 2007.

REUSCH, C. E.; STEFFEN, T.; HOERAUF, A. The efficacy of L-deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 13, n. 4, p. 291-301, 1999.

SANDERS, K. et al. Abiraterone acetate for Cushing syndrome: study in a canine primary adrenocortical cell culture model. **Endocrinology**, v. 159, n. 11, p. 3689-3698, 2018.

SANDERS, K. et al. Steroidogenic factor-1 inverse agonists as a treatment option for canine hypercortisolism: in vitro study. **Domestic animal endocrinology**, v. 63, p. 23-30, 2018.

SANDERS, K.; GALAC, S.; MEIJ, B. P. Pituitary tumour types in dogs and cats. **The Veterinary Journal**, v. 270, p. 105623, 2021.

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.

SAWADA, H. et al. Pituitary size alteration and adverse effects of radiation therapy performed in 9 dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. **Research in veterinary science**, v. 118, p. 19-26, 2018.

SCHOFIELD, I. et al. Frequency and risk factors for naturally occurring Cushing's syndrome in dogs attending UK primary-care practices. **Journal of Small Animal Practice**, v. 63, n. 4, p. 265-274, 2022.

SCHOFIELD, I. et al. Survival analysis of 219 dogs with hyperadrenocorticism attending primary care practice in England. **Veterinary Record**, v. 186, n. 11, p. 348-348, 2020.

SOLER A., ELBER A. et al. Cushing's syndrome caused by intra-adrenocortical adrenocorticotrophic hormone in a dog. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 36, n. 1, p. 264-271, 2022.

TANAKA, S. et al. Utility of a corticotropin-releasing hormone test to differentiate pituitary-dependent hyperadrenocorticism from cortisol-producing adrenal tumors in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 36, n. 1, p. 29-38, 2022.

TESHIMA, T. et al. Effects of Carbenoxolone on the Canine Pituitary-Adrenal Axis. **Plos one**, v. 10, n. 8, p. e0135516, 2015.

VAUGHAN, M. A. et al. Avaliação do tratamento com trilostano de baixa dose, duas vezes ao dia, administrado por via oral em cães com hiperadrenocorticismismo de ocorrência natural. **Journal of the American Veterinary Medical Association** , v. 232, n. 9, pág. 1321-1328, 2008.

VETTORATO, M. C. et al. Principais avanços e aplicações da radioterapia na medicina veterinária. **Tekhne e Logos**, v. 8, n. 1, p. 103-118, 2017.

VETORYL. Food and Drug Administration.: Dechra Veterinary Products, 2019. Bula do produto. Disponível em <<https://www.dechra.com.br/detalhe-do-produto/195/vetoryl---10-mg>>. Acesso em 22 de Janeiro de 2023.

WEHNER, A. et al. Association between ACTH stimulation test results and clinical signs in dogs with hyperadrenocorticism treated with trilostane. **The Veterinary Journal**, v. 276, p. 105740, 2021.

WHITE, C. N. Taming trilostane: past and future. **Companion Animal**, v. 24, n. 9, p. 458-465, 2019.