

FERNANDA CRISTINA OLIVEIRA

HIPERADRENOCORTICISMO ATÍPICO EM CÃES

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
"Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário

Preceptor(a): *Profa. Titular. Fernanda da Cruz Landim*

Botucatu
2011

RESUMO

OLIVEIRA, F.C. *Hiperadrenocorticismo atípico em cães*. Botucatu, 2011. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

As enfermidades endócrinas, notadamente o hiperadrenocorticismismo, têm grande importância dentre os quadros mórbidos que acometem a espécie canina. Devido à imprecisão dos testes padrões, o HAC pode ser um diagnóstico de difícil confirmação. Muitas vezes, as manifestações clínicas e os achados bioquímicos e hematológicos apoiam o diagnóstico de HAC, porém os testes endócrinos permanecem normais ou inconclusivos. A produção excessiva de ACTH pode, nas adrenais, estimular o aumento não só de glicocorticóides, mas também de hormônios sexuais. Em recentes estudos, as concentrações dos hormônios sexuais foram utilizadas como parâmetros para verificar a função da glândula adrenal em animais com suspeita de hiperadrenocorticismismo, sugerindo-se que altas concentrações séricas de 17- hidroxiprogesterona (17OHP) e de outros hormônios sexuais esteroidais seria a causa do denominado hiperadrenocorticismismo atípico.

Palavras-chave: Cães; Hiperadrenocorticismismo; Hormônios esteroides sexuais.

ABSTRACT

OLIVEIRA, F.C. *Atypical Hyperadrenocorticism in dogs*. Botucatu, 2011. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

The endocrine diseases, notably Cushing's disease, are of great importance from the morbid pictures that affect the canine species. Due to the imprecision of the standard tests, the HAC can be a diagnosis difficult to confirm. Often, the clinical manifestations and biochemical and hematological findings support the diagnosis of HAC, but endocrine tests are normal or inconclusive.

The excessive production of ACTH may, in the adrenals, not only stimulate the increase of glucocorticoids, but also of sex hormones. In recent studies, the concentrations of sex hormones were used as parameters to check the adrenal gland function in animals with suspected Cushing's disease, suggesting that high serum concentrations of 17 hydroxyprogesterone (17OHP) and other sex steroid hormones would be the cause of the so called atypical hyperadrenocorticism.

Key words: Dogs; Hyperadrenocorticism; Sex steroid hormones.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% = porcentagem

17OHP = 17- hidroxiprogesterona

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico

CRH = hormônio liberador da corticotropina

DHEAS = diidroepiandrosterona

et al. = colaboradores

HAC = Hiperadrenocorticismo

HDP = Hiperadrenocorticismo dependente de pituitária

SBDD = Prova de supressão com baixa dose de dexametasona

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DA LITERATURA	11
3 CONCLUSÃO	18
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

1. INTRODUÇÃO

Hiperadrenocorticismo (HAC) ou Síndrome de Cushing é uma das afecções endócrinas mais comuns em cães de meia idade e idosos, sem predisposição sexual ou racial. É uma síndrome causada pela secreção excessiva de cortisol pelas glândulas adrenais (NELSON & COUTO, 2006).

As glândulas adrenais são um par de órgãos endócrinos, localizadas no tecido retroperitoneal ao longo dos pólos craniais mediano dos rins. Anatomicamente é dividida nas porções cortical e medular. Histologicamente, a camada cortical pode ser dividida em três zonas celulares distintas que controlam a produção de hormônios esteroidais derivados do colesterol. Na zona glomerular ocorre a produção de mineralocorticoides, na fasciculada a de glicocorticoides e na zona reticular, são produzidos os hormônios sexuais masculinos e femininos. Essas zonas são primariamente reguladas pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), produzido pela hipófise, através de estimulação pelo hormônio liberador da corticotropina (CRH), originado no hipotálamo (KEMPPAINEN; BEHREND, 1997).

A figura 1 mostra as principais etapas na formação dos importantes produtos esteroides do córtex adrenal: cortisol, aldosterona, e androgênios. Cada etapa é catalisada por um sistema enzimático específico. Mesmo uma alteração em uma única enzima pode causar a formação de tipos bastante diferentes de hormônios (Chastain e Ganjman, 1986).

Os glicocorticoides estimulam a gliconeogênese no fígado e diminuem a taxa de utilização da glicose pelas células e, conseqüentemente, promovem aumento nos níveis glicêmicos do organismo. Também promovem o catabolismo protéico e estimulam a lipólise no tecido adiposo. Os mineralocorticóides, representados pela aldosterona, possuem efeito sobre a reabsorção tubular do sódio e a

secreção tubular de potássio (NELSON & COUTO, 2006).

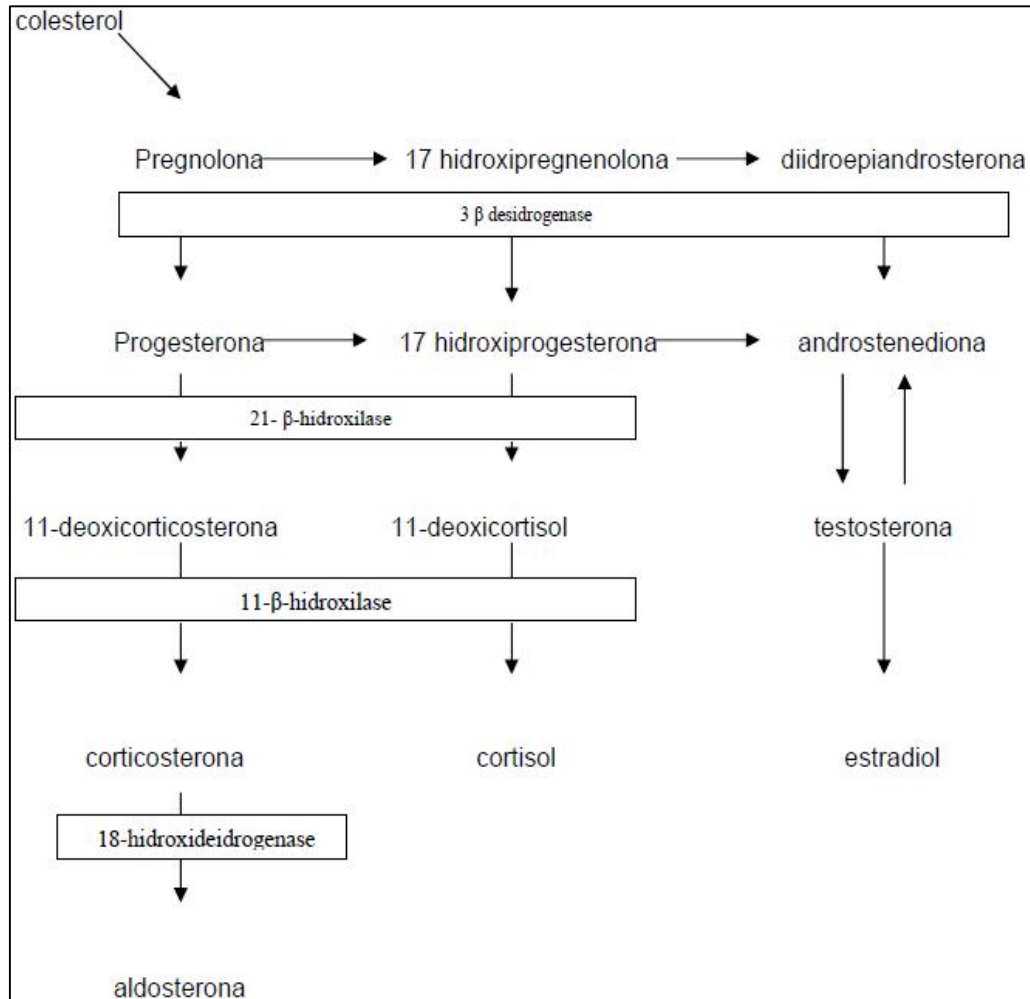


Figura 1: Representação da biossíntese de esteróides (esteroidogênese) pelo córtex da adrenal, a partir da molécula do colesterol. (Adaptado de Chastain e Ganjman, 1986)

E finalmente, os andrógenos adrenais são responsáveis não só pelo início do desenvolvimento dos órgãos sexuais e por sua maturação, mas também inibem a mitose epidérmica, diminuem a produção de melanina e aumentam o número de glândulas sebáceas (NELSON, 1995).

A hiperfunção adrenal possui duas origens distintas.

Aproximadamente 80 a 85% dos casos de HAC típico, são causados pelo

hiperadrenocorticismo dependente de hipófise (HDP). Adenomas funcionais na porção distal da hipófise secretam quantidades excessivas de ACTH provocando hiperplasia bilateral das glândulas adrenais. Os tumores adrenocorticais são responsáveis pelos 15 a 20% restantes dos casos de HAC típico em cães. O adenoma e o carcinoma adrenocortical são tumores autônomos e funcionais que secretam quantidades excessivas de cortisol independentemente do controle pituitário, Assim, os produtos esteróides destes tumores suprimem as concentrações do ACTH circulante no sangue, atrofiando a cortical da adrenal contra lateral não envolvida (MASCHIETTO, 2007).

Os sinais clínicos mais comuns nos cães com hiperadrenocorticismo são poliúria, polidipsia, polifagia, abdome distendido, alopecia endócrina, fraqueza muscular leve e letargia. Como anormalidades clinicopatológicas de cães com HAC destacam-se leucocitose por neutrofilia, linfopenia, eosinopenia, aumento sérico da fosfatase alcalina e alanina aminotransferase, hiperglicemia, hipercolesterolemia e hipostenúria ou isostenúria (NELSON & COUTO, 2006).

O animal com suspeita de HAC deve ser minuciosamente avaliado antes que sejam efetivados os custosos procedimentos endócrinos específicos. Os exames iniciais devem incluir: hemograma, exame de urina, perfil bioquímico, ultrassonografia abdominal, e, finalmente, os níveis cortisolemicos basais e pós-supressão com baixa dose de dexametasona (SBDD) e o teste de estimulação pelo ACTH (NELSON & COUTO, 2006).

Estudos demonstraram que a prova de SBDD é capaz de diagnosticar 95% dos casos de HAC enquanto o teste de estimulação por ACTH detecta por volta de 80% dos casos (FELDMAN, 1983). Isoladamente, nos casos de HDP a sensibilidade do teste de estimulação por ACTH é de 87% e de 61,3% nos casos de tumor de adrenal (BEHREND & KEMPPAINEN, 2001). Já a prova de SBDD confirma

96% dos pacientes com HDP e aproximadamente 100% dos animais com tumor de adrenal (FELDMAN, 1983).

Para muitos, a prova de SBDD é considerada o melhor teste para o diagnóstico de HAC devido a sua alta sensibilidade e especificidade e por fornecer informações para a diferenciação entre HDP e tumor de adrenal. Entretanto, seus resultados sofrem maiores variações no caso de doenças concomitantes não relacionadas às glândulas adrenais do que o teste de estimulação por ACTH, aumentando a ocorrência de falsos-positivos (KAPLAN *et al.*, 1995).

Devido à imprecisão dos testes, o HAC pode ser um diagnóstico de difícil confirmação. Muitas vezes, as manifestações clínicas e os achados bioquímicos e hematológicos apoiam o diagnóstico de HAC, porém os testes endócrinos permanecem normais ou inconclusivos (FELDMAN, 1983).

A produção excessiva de ACTH pode, nas adrenais, estimular o aumento não só de glicocorticóides, mas também de hormônios sexuais. Em recentes estudos (RISTIC *et al.*, 2002; CHAPMAN *et al.*, 2003; BEHREND *et al.*, 2005), as concentrações dos hormônios sexuais foram utilizadas como parâmetros para verificar a função da glândula adrenal em animais com suspeita de hiperadrenocorticismismo, sugerindo-se que altas concentrações séricas de 17- hidroxiprogesterona (17OHP) seria a causa do denominado HAC atípico ou oculto.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Os cães com HAC atípico apresentam sinais clínicos e achados hematológicos e bioquímicos compatíveis com o HAC clássico, mas resultados dos testes endócrinos persistentemente normais ou duvidosos. Acredita-se que a causa seja um desequilíbrio na via de síntese do cortisol.

Sugeriu-se que uma deficiência relativa nas enzimas 21- β -hidroxilase ou 11- β -hidroxilase, necessárias à síntese de cortisol, provoque acúmulo de precursores esteroidais que podem causar os sinais clínicos da doença ou podem ser desviados para vias metabólicas alternativas e causar excesso em outros hormônios esteroides, a exemplo da androstenediona. Desta forma, cães que apresentam a forma atípica de HAC apresentam concentrações séricas de cortisol normais e aumento de um ou mais hormônios esteroides adrenocorticais intermediários, especialmente a 17OHP (NELSON & COUTO, 2006).

Pseudo-Cushing ou Alopecia X é uma das manifestações de HAC atípico em que são observadas apenas anormalidades cutâneas, como alopecia bilateral simétrica e hiperpigmentação. Não há outros sinais clínicos e alterações bioquímicas compatíveis com HAC. A Alopecia X foi previamente denominada de Alopecia responsiva ao hormônio do crescimento, Dermatose responsiva a castração e Hiperplasia adrenal congênita. O grande número de denominações demonstra a falta de compreensão a respeito da patogênese, muito embora estudos recentes apontem que esta condição esteja associada à esteroidogênese anormal, assim como o HAC atípico. Cães com este transtorno podem responder à castração, metiltestosterona, a melatonina, suplementação com hormônio do crescimento e a terapia com mitotano ou trilostano (PETERSON, 2009).

Schmeitzel & Lothrop (1990), em um estudo envolvendo cães da raça Spitz Alemão com alopecia bilateral simétrica e hiperpigmentação e com resultados normais na prova de SBBD e estimulação por ACTH, levantaram a hipótese de que tais sinais poderiam ser causados pelo excesso de hormônios sexuais esteroidais. Este estudo mensurou as concentrações séricas de progesterona, 17OHP, 11-deoxicortisol, DHEAS, testosterona, androstenediona e estradiol antes e após estimulação por ACTH. Apenas as concentrações séricas de 17OHP foram

significativamente diferentes entre os cães afetados e os cães não afetados do grupo controle. Em humanos com deficiência da enzima 21-hidroxiase, o cortisol não é sintetizado e há acúmulo de precursores, mais notadamente de 17OHP (STEWART, 2008). Schmeitzel & Lothrop (1990) propuseram então que a Alopecia X estaria relacionada a uma deficiência parcial da enzima 21-hidroxiase. Outro estudo avaliou 273 cães, dentre eles 63 da raça Spitz Alemão, e não encontrou nenhuma anormalidade consistente na dosagem de hormônios sexuais (FRANK *et al*, 2003). A avaliação de clones da enzima 21-hidroxiase canina não identificou mutações capazes de interferir na estrutura primária da enzima (17). Concluiu-se então que a enzima 21-hidroxiase não está envolvida nos casos de Alopecia X, e que as elevações séricas de hormônios sexuais não tem correlação com as anormalidades clínicas cutâneas. Para Frank *et al*. (2003), a Alopecia X trata-se de uma desordem na fase telógena do folículo piloso.

Um estudo feito com 23 cães com manifestações clínicas e exames laboratoriais sugestivos de HAC encontrou divergências na concentração sérica de cortisol obtidas com os testes padrões para diagnóstico de HAC, entretanto, a concentração sérica de 17OHP pós-estimulação com ACTH foi elevada em todos os animais. Com isso, Ristic *et al*. (2002), concluiu que a mensuração de níveis séricos de 17OHP é útil tanto no diagnóstico de HAC clássico quanto no atípico, sendo um importante marcador de disfunção adrenal.

Outro estudo analisou 57 cães com diagnóstico de HAC confirmado e 69% deles apresentaram concentração sérica de 17OHP elevada. Dois cães desse estudo apresentaram concentração sérica normal de cortisol nos testes de SBDD e de estimulação por ACTH e concentração de 17OHP pós ACTH elevada. O diagnóstico de HAC atípico em um desses cães foi confirmado a partir da resposta positiva a terapia com mitotano (BENITAH *et al.*, 2005).

O hormônio sexual mais mencionado como possível causa do HAC atípico é a progesterona. Sabe-se que a concentração de progesterona permanece elevada por 60 a 90 dias durante o estro e o diestro, e ainda sim nenhum sinal clínico de HAC é observado (FELDMAN & NELSON, 2004). Pacientes humanos com deficiência da enzima 21-hidroxilase apresentam elevação sérica de 17OHP, no entanto, as manifestações clínicas apresentadas são condizentes com deficiência de aldosterona, ou hiperandrogenismo, e não de HAC (STEWART, 2008; GRUMBACH & CONTE, 1998). Se a elevação sérica de 17OHP é suficiente para causar sinais clínicos de HAC nesses cães, supõe-se que a concentração de ACTH endógena deveria ser suprimida por conta do feedback negativo dos glicocorticoides na hipófise. No entanto, nem todos os cães com sinais clínicos de HAC supostamente causado por hormônios sexuais apresentaram supressão na secreção de ACTH. Ao contrário disso, Spitz Alemães com elevadas concentrações séricas de 17OHP apresentaram concentração plasmática de ACTH maior do que de cães saudáveis (SCHMEITZEL & LOTHROP, 1990).

Feldman (1983), em um estudo comparativo que analisava a eficácia dos testes de estimulação por ACTH e a prova de SBDD em 64 cães com HAC, não encontrou nenhum cão com resultado negativo nos dois testes. Dos 57 cães estudados por Benitah *et al.* (2005), 40 foram diagnosticados com HDP, 12 com tumor de adrenal e apenas 5 com possível diagnóstico de HAC atípico. Destes 5 animais, apenas um apresentou resposta positiva a terapia com trilostano, o que sugere que apenas 1 animal em 57 pode ter HAC oculto. O mecanismo pelo qual os hormônios sexuais poderiam causar os sinais ocultos de HAC ou como as glândulas adrenais poderiam mudar sua produção de hormônios nos casos de HDP ainda não é compreendido. Essas evidências mostram que, se o HAC oculto realmente existe, ele acomete um pequeno número de animais (BEHREND & KENNIS, 2010).

A determinação das concentrações séricas dos hormônios sexuais tem sido preconizada como um meio de diagnosticar HAC atípico. A utilização de um painel de hormônios tem sido indicado para aumentar a sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos quando comparada a determinação de um único hormônio (OLIVER, 2007). No entanto, a concentração sérica elevada de hormônios sexuais ainda não foi avaliada no contexto do HAC oculto como feito para os casos de Alopecia X. A análise retrospectiva dos hormônios sexuais nos casos de Alopecia X identificou as anormalidades encontradas como coincidências, e não como causa da afecção (FRANK *et al.*, 2003).

É razoável supor que cães com doença não adrenal (diabetes mellitus, por exemplo) poderão não ter a mesma resposta que cães saudáveis ao teste de estimulação por ACTH em virtude da adaptação das glândulas adrenais ao stress da doença crônica. Cães com doença crônica não relacionada às adrenais têm de 14 a 36% de chance de um resultado do teste de estimulação por ACTH consistente com HAC. Um teste de estimulação por ACTH positivo pode então induzir a um falso diagnóstico de HAC em até um terço dos pacientes e a doença real passar despercebida (CHASTAIN *et al.*, 1986).

A possibilidade da ativação do eixo hipófise-adrenal nas doenças não adrenais causar uma mudança na direção da síntese e secreção de hormônios sexuais é desconhecida. Em um estudo, as concentrações de cortisol sérico, 17OHP e corticosterona foram significativamente correlacionados em cães com neoplasia e em cães com suspeita de HAC, sugerindo que a função das adrenais aumenta por doença adrenal e inespecificamente por doença não adrenal e que a produção de todos os hormônios aumenta proporcionalmente (BEHREND *et al.*, 2005).

No que diz respeito à 17OHP, a especificidade do teste pode ser tão baixa quanto 70%, ou seja, há 30% de chance de um resultado falso positivo. Behrend *et al.* (2005) encontrou 30 % de cães com neoplasia e

sem doença adrenal com elevadas concentrações séricas de 17OHP pós estimulação com ACTH.

Quando cães com suspeita não comprovada de HAC foram comparados com animais com HAC verdadeiro, a concentração sérica de cortisol distinguiu melhor os dois grupos do que a 17 α -hidroxipregnenolona (SIEBER-RUCKSTUHL *et al.*,2008) ou a 17OHP (CHAPMAN *et al.*,2003;SIEBER-RUCKSTUHL *et al.*,2008). As concentrações séricas de androstenediona, progesterona, 17OHP, estradiol ou testosterona mostraram-se elevadas em todos os 6 cães com feocromocitoma ou tumor de adrenal não funcional estudados por Hill *et al.* (2005). Portanto, cães sem doença adrenal podem apresentar concentrações elevadas de hormônios sexuais bem como apresentam de cortisol. No entanto, os hormônios sexuais parecem ser mais propensos a ser falsamente elevados por doença não adrenal do que o cortisol (Hill *et al.*, 2005).

O tratamento com agentes que afetam as glândulas hipófise ou adrenal resultaram em melhora clínica nos cães com Alopecia X ou com o suposto HAC atípico. Cães com Alopecia X foram tratados inicialmente com melatonina e reavaliados mensalmente durante quatro meses. A cada avaliação, a terapia com melatonina era mantida ou tinha sua dose aumentada, ou era trocada por mitotano, um agente adrenocorticolítico com preferência pelas zonas reticular e fasciculada, responsáveis pela produção de hormônios sexuais e cortisol, respectivamente. Dos 29 cães do estudo, 15 apresentaram crescimento parcial dos pelos na primeira avaliação (FRANK *et al.*, 2004). De 16 Spitz Alemães e 8 poodles miniatura com Alopecia X, 14 animais da raça Spitz Alemão e todos os poodles apresentaram crescimento total dos pelos com a terapia a base de trilostano, uma droga que inibe a enzima 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase, participante da síntese de hormônios adrenais (CERUNDOLO *et al.*, 2004). No estudo sobre HAC oculto feito por Ristic *et al.* (2002), 9 cães diagnosticados com HAC mas com concentração

normal de cortisol no teste de estimulação por ACTH, foram tratados com trilostano ou mitotano e todos mostraram melhora clínica.

A terapia com trilostano, mitotano ou melatonina, no entanto, não mostrou resultados uniformes ou previsíveis. De 15 cães com Alopecia X tratados com melatonina durante 3 meses, apenas 6 (40%) tiveram crescimento moderado dos pelos (FRANK *et al.*, 2006). O estudo que avaliou o tratamento com melatonina ou mitotano de 29 cães com Alopecia X obteve crescimento parcial ou completo dos pelos em apenas 62% dos casos (FRANK *et al.*, 2004). A concentração sérica dos hormônios sexuais não mudou significativamente em resposta ao tratamento, nem se correlaciona com a resposta obtida. Dos cães que apresentaram crescimento parcial ou completo dos pelos, observou-se elevação da progesterona em 64% dos casos, a 17OHP estava elevada em 36% e a androstenediona em 21%. Nos 14 Spitz Alemães e 8 poodles com Alopecia X que responderam a terapia com trilostano observou-se que a concentração sérica de 17OHP foi significativamente elevada pela terapia (CERUNDOLO *et al.*, 2004). Da mesma forma, 2 cães com HAC atípico tratados com trilostano apresentaram melhora clínica apesar da concentração de 17OHP aumentar com o tratamento (RISTIC *et al.*, 2002). Apesar de terem sido relatados casos com terapias bem sucedidas, percebe-se que nem todos os cães respondem a melatonina, mitotano ou trilostano. Além disso, a concentração dos hormônios sexuais não se correlaciona com a resposta positiva as terapias, podendo até serem elevadas enquanto os sinais clínicos são resolvidos.

3. CONCLUSÃO

Não foi provado que o Hiperadrenocorticismo atípico seja causado pela secreção adrenal de hormônios sexuais, existindo evidências contra e a favor da teoria. A Alopecia X foi usada como uma analogia ao HAC atípico, pois originalmente acreditava-se que também era causada por anormalidades nos hormônios sexuais. No entanto, pesquisas recentes demonstraram que a elevação sérica de hormônios sexuais não pode ser correlacionada com as anormalidades clínicas da Alopecia X.

A especificidade dos testes hormonais da função adrenal deve ser cuidadosamente avaliada, pois existem evidências que doenças de causa base não relacionada às glândulas adrenais podem comumente e não especificamente aumentar a concentração dos hormônios sexuais e não sexuais derivados da adrenal. Além disso, nem todos os cães com diagnóstico de HAC atípico responderam a terapia direcionada a minimizar a secreção de hormônios adrenais.

Resta a possibilidade de que o HAC atípico exista como uma síndrome, mas não causada pela secreção de hormônios sexuais. Dada a resposta de alguns casos à terapia direcionada a minimizar a secreção de hormônios secretados pelas adrenais, é possível que fatores teciduais locais como enzimas, receptores hormonais e fatores de crescimento não respondam adequadamente à ação do cortisol, provocando manifestações clínicas semelhantes a do HAC clássico. Mais estudos são necessários para compreender a resposta local dos tecidos ao cortisol e a contribuição das glândulas adrenais a síndrome do HAC atípico.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEHREND, E. N.; KEMPPAINEN, R. J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Vet Clin North Am Small Anim Pract.** 2001; 31:985–1003.

BEHREND, E.N.; KENNIS, R. Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against. **Vet Clin North Am Small Anim Pract.** 2010; 40(2) : 285-96.

BEHREND, E.N; KEMPPAINEN, R.J; BOOZER, A.L, et al. Serum 17-a-hydroxyprogesterone and corticosterone concentrations in dogs with non-adrenal neoplasia and dogs with suspected hyperadrenocorticism. **J Am Vet Med Assoc.** 2005; 227: 1762–7.

BENITAH, N.; FELDMAN, E.C.; KASS, P.H. et al. Evaluation of serum 17- hydroxyprogesterone concentration after administration of ACTH in dogs with hyperadrenocorticism. **J Am Vet Med Assoc.** 2005;227:1095–101.

CERUNDOLO, R.; LLOYD, D.H; PERSECHINO, A., et al. Treatment of canine alopecia X with trilostane. **Vet Dermatol.** 2004; 15:285–93.

CHAPMAN, P.S; MOONEY, C.T; EDE, J., et al. Evaluation of the basal and post-adrenocorticotrophic hormone serum concentrations of 17-hydroxyprogesterone for the diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **Vet Rec.** 2003; 153:771–5.

CHASTAIN, C. B.; GAIJAM, V. K. (Ed.). **Clinical endocrinology of companion animals.** Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 568 p.

CHASTAIN, C.B; FRANKLIN, R.T; GANJAM, V.K, et al. Evaluation of the hypothalamic pituitary- adrenal axis in clinically stressed dogs. **J Am Anim Hosp Assoc.** 1986; 22: 435–42.

FELDMAN, E. C. Comparison of ACTH response and dexamethasone suppression as screening tests in canine hyperadrenocorticism. **J Am Vet Med Assoc.** 1983; 182:506–510.

FELDMAN, E.C. Comparison of ACTH response and dexamethasone suppression as screening tests in canine hyperadrenocorticism. **J Am Vet Med Assoc.** 1983; 182:506–10.

FELDMAN, E.C; NELSON, R.W. Canine hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). In: Feldman EC, Nelson RW, editors. Canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd edition. St. Louis (MO): Saunders; 2004. p. 252–357.

FRANK, L.A.; DONNELL, R.L.; KANIA, S.A. Oestrogen receptor evaluation in Pomeranian dogs with hair cycle arrest (alopecia X) on melatonin supplementation. **Vet Dermatol.** 2006;17:252–8.

FRANK, L.A; HNILICA, K.A; ROHRBACH, B.W, et al. Retrospective evaluation of sex hormones and steroid hormone intermediates in dogs with alopecia. **Vet Dermatol.** 2003;14:91–7.

FRANK, L.A; HNILICA, K.A; OLIVER, J.W. Adrenal steroid hormone concentrations in dogs with hair cycle arrest (alopecia X) before and during treatment with melatonin and mitotane. **Vet Dermatol.** 2004; 15:278–84.

GRUMBACH, M.M; CONTE, F.A. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, et al, editors. **Williams textbook of endocrinology**. 9th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 1303–425.

HILL, K.E; SCOTT-MONCRIEFF, J.C.R; KOSHKO, M., et al. Secretion of sex hormones in dogs with adrenal dysfunction. **J Am Vet Med Assoc**. 2005; 226:556–61.

KAPLAN, A.J; PETERSON, M.E; KEMPPAINEN, R.J. Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. **J Am Vet Med Assoc**. 1995; 207:445–51.

KEMPPAINEN, R. J.; BEHREND, E. Adrenal physiology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** v. 27, n. 2, p. 173-186, 1997.

MASCHIETTO, L. A. **Perfil de esteróides sexuais em cães com hiperadrenocorticismo – Aspectos de diagnóstico e correlações clínicas**. 2007. 88f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

NELSON, R. J. **An Introduction to behavioral endocrinology** .1. ed. Massachussets: Sinauer Associates, 1995 611 p.

NELSON, R.W., COUTO, C.G. Distúrbios da Glândula Adrenal. In **Medicina interna de pequenos animais**. 3ed. Rio de Janeiro: Mosby Elsevier, 2006. Cap 53, p.812-846

OLIVER, J. Steroid profiles in the diagnosis of canine adrenal disorders.

In: Annual conference proceedings of 25th American College of Veterinary Internal Medicine Forum. Seattle, WA; 2007. p. 471–3.

PETERSON, M.E. Cushing's disease in dogs: recommended diagnostic protocols and treatment options. Disponível em:

<<http://animalhospitalofmtpocono.com/NEPVMA/docs/1.Cushings.%20Diagnosis%20and%20Rx.pdf>>. Acesso em : 25 maio. 2011

RISTIC, J.M.E.; RAMSEY, I.K.; HEATH, F.M. et al. The use of 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **J Vet Intern Med.** 2002;16:433–9.

SCHMEITZEL, L.P; LOTHROP, C.D. Hormonal abnormalities in Pomeranians with normal coat and in Pomeranians with growth hormone-responsive dermatosis. **J Am Vet Med Assoc.** 1990;197:1333–41.

SIEBER-RUCKSTUHL, N.; BORETTI, F.S; WENGER, M., et al. Evaluation of cortisol precursors for the diagnosis of pituitary-dependent hypercortisolism in dogs. **Vet Rec.** 2008; 162:673–8.

SIEBER-RUCKSTUHL, N.; BORETTI, F.S.; WENGER, M., et al. Evaluation of cortisol precursors for the diagnosis of pituitary-dependent hypercortisolism in dogs. **Vet Rec.** 2008; 162:673–8.

STEWART, P.M. The adrenal cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al, editors. **William's textbook of endocrinology.** 11th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 445–537.