

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

CAMPUS BOTUCATU

Disfunção da Pars Intermédia em equídeos: uma revisão da literatura

Ana Carolina Ianelli Euzébio

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia – Unesp,
Campus de Botucatu, como parte das
exigências para graduação Medicina
Veterinária.

Botucatu – SP

2024

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

CAMPUS BOTUCATU

Disfunção da Pars Intermédia em equídeos: uma revisão da literatura

Ana Carolina Ianelli Euzébio

Prof. Dr. Wanderson Adriano Biscola Pereira

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado à
Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia –
Unesp, Campus de Botucatu,
como parte das exigências
para graduação em Medicina
Veterinária

Botucatu – SP

2024

E91d

Euzébio, Ana Carolina Ianelli

Disfunção da Pars Intermédia em equídeos: uma revisão da literatura / Ana Carolina Ianelli Euzébio. -- Botucatu, 2024
20 p.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu

Orientador: Wanderson Adriano Biscola Pereira

1. PPID. 2. Equídeos. 3. Síndrome de Cushing. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

ANA CAROLINA IANELLI EUZÉBIO

**DISFUNÇÃO DA PARS INTERMÉDIA EM EQUÍDEOS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, para obtenção do título de Grau acadêmico Bacharel(a) em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Clínica Médica de Grandes Animais

Data da defesa: 12 de novembro de 2024

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Wanderson Adriano B. Pereira
UNESP – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Campus de Botucatu

Profª. Dra. Luciane dos Reis Mesquita
UNESP – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Campus de Botucatu

Prof. Dr. Rogério Martins Amorim
UNESP – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Campus de Botucatu

RESUMO

EUZÉBIO, A. C. I. Disfunção da Pars Intermédia em equídeos: uma revisão da literatura Botucatu, 2022. 20 p. Trabalho de conclusão de curso. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (FMVZ – UNESP).

A Disfunção da Pars Intermedia da Pituitária (PPID), ou Síndrome de Cushing, é uma endocrinopatia comum em equinos, afetando de 15% a 30% dos animais idosos. Os sinais clínicos são inespecíficos e incluem hirsutismo, obesidade, laminite, infertilidade, poliúria, polidipsia, perda de peso, letargia e diminuição do desempenho, além de hiperidrose, catabolismo muscular e infecções secundárias. A fisiopatologia ainda não é completamente compreendida, mas envolve a perda da inibição dopaminérgica na pars intermedia da hipófise devido ao estresse oxidativo e neurodegeneração dos neurônios dopaminérgicos no hipotálamo. O diagnóstico atual recomenda medir a concentração basal de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e, para casos iniciais, medir as concentrações de ACTH estimuladas pelo hormônio liberador de tireotropina (TRH). A pergolida é o tratamento mais indicado, sendo um agonista total sintético da D2-dopamina que reduz a produção de p r ó - o p i o m e l a n o c o r t i n a (POMC) e melhora a maioria dos sinais clínicos. Contudo, não há evidências suficientes sobre a eficácia a longo prazo da pergolida, e outros tratamentos como ciproheptadina, trilostano e mitotano têm eficácia limitada. A pergolida, apesar de eficaz, é proibida em competições e apresenta efeitos colaterais como inapetência e cólica. A resposta clínica à pergolida pode ser subjetiva e mais pesquisas são necessárias para entender seu impacto na hiperplasia e no tamanho do adenoma da hipófise. O diagnóstico e tratamento precoces são cruciais para melhorar a qualidade de vida dos equinos afetados, e a investigação contínua sobre a PPID é essencial para aprimorar as abordagens terapêuticas e prognósticas.

Palavras-chave: distúrbios hormonais; endocrinologia veterinária; síndrome de Cushing; PPID; ACTH.

ABSTRACT

EUZÉBIO, A. C. I. Pars Intermedia dysfunction in equines: a literature review Botucatu, 2022. 20 p. Course completion work. Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu Campus, São Paulo State University (FMVZ – UNESP).

Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID), or Cushing's Syndrome, is a common endocrinopathy in horses, affecting 15% to 30% of elderly animals. Clinical signs are nonspecific and include hirsutism, obesity, laminitis, infertility, polyuria, polydipsia, weight loss, lethargy and decreased performance, as well as hyperhidrosis, muscle catabolism and secondary infections. The pathophysiology is not yet completely understood, but involves a loss of dopaminergic inhibition in the intermediate pituitary gland due to oxidative stress and neurodegeneration of dopaminergic neurons in the hypothalamus. Current diagnosis recommends measuring basal ACTH concentration and, for early cases, measuring ACTH concentrations stimulated by thyrotropin-releasing hormone (TRH). Pergolide is the most recommended treatment, being a synthetic total D₂-dopamine agonist that reduces POMC production and improves most clinical signs. However, there is insufficient evidence on the long-term effectiveness of pergolide, and other treatments such as cyproheptadine, trilostane and mitotane have limited effectiveness. Pergolide, despite being effective, is prohibited in competitions and has side effects such as loss of appetite and colic. The clinical response to pergolide may be subjective and further research is possible to understand its impact on pituitary adenoma hyperplasia and size. Early diagnosis and treatment are crucial to improving the quality of life of affected horses, and continued research into PPID is essential to improve therapeutic and prognostic approaches.

Key words: hormonal disorders; veterinary endocrinology; Cushing's syndrome; PPID; ACTH.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1 Fisiopatologia da PPID	2
2.2 Sinais clínicos	4
2.1 Diagnostico.....	6
2.3 Tratamento	6
3 CONCLUSÃO	7
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	8

1 INTRODUÇÃO

A Disfunção da Pars Intermedia da Pituitária (PPID), também conhecida como Síndrome de Cushing, é uma endocrinopatia comum em equinos, afetando entre 15% e 30% dos animais idosos, sem distinção de sexo. A idade média dos equinos acometidos varia de 18 a 23 anos, embora haja casos relatados em fêmeas com menos de sete anos (Hatazoe et al., 2015; Franco et al., 2021). Esta enfermidade é progressiva e lenta, caracterizada pela presença de adenoma, hiperplasia ou hipertrofia na pars intermedia da pituitária (González Del Pino, 2010).

Os sinais clínicos são pouco específicos, sendo os mais comuns hirsutismo, obesidade, laminite, infertilidade (Kooistra e Galac, 2012), poliúria e polidipsia (Hatazoe et al., 2015), perda de peso, letargia e diminuição do desempenho (Arnaldi et al., 2003). Outros sintomas frequentemente observados incluem hiperidrose, catabolismo muscular, redistribuição de peso (levando à perda da musculatura epaxial e abdome pendular), além de infecções secundárias e/ou cicatrização retardada (McGowan, 2013).

Desde a descrição da doença em 1932, pesquisas têm sido conduzidas sobre a fisiopatologia da PPID, a prevalência dos sinais clínicos, as técnicas de diagnóstico apropriadas e o tratamento (Spelta, 2015). Nos últimos anos, a conscientização sobre a PPID entre os proprietários de cavalos aumentou, e os veterinários têm testado cada vez mais endocrinopatias subjacentes (McFarlane, 2011; Ireland e McGowan, 2021). Esse aumento na conscientização resultou em um crescimento substancial na pesquisa dentro do campo da endocrinologia equina, no entanto a fisiopatologia ainda não é completamente compreendida (Bennett, 2021).

Tendo em vista os pontos abordados, o objetivo do presente trabalho foi revisar a literatura sobre a fisiopatologia, os sinais clínicos, o diagnóstico e o tratamento PPID.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiopatologia da PPID

A PPID é uma das endocrinopatias mais comuns em cavalos, embora sua fisiopatologia ainda não seja completamente compreendida (Mcfarlane, 2007). A doença é provocada pela perda da inibição dopaminérgica na pars intermedia da hipófise devido ao estresse oxidativo e subsequente neurodegeneração dos neurônios dopaminérgicos no hipotálamo (Saland, 2001). Um estudo confirmou esta teoria, investigando se a causa da PPID era a diminuição da dopamina ou a disfunção do receptor D2 da dopamina. Utilizando a tirosina hidroxilase como biomarcador de neurônios dopaminérgicos, esse estudo retrospectivo mediu sua expressão na pars intermedia de 28 cavalos com PPID, encontrando uma correlação negativa entre os graus histomorfológicos da hipófise e a tirosina hidroxilase, o que confirma a redução da dopamina na patogênese da PPID (Huang et al 2022).

A perda da inibição dopaminérgica nos melanotrofos da pars intermedia resulta em hiperplasia, formação de microadenomas ou macroadenomas e superprodução de peptídeos derivados de POMC, incluindo ACTH e hormônio alfa-estimulante de melanócitos (α -MSH)(Figura 1). O ACTH secretado pela pars intermedia de cavalos com PPID é amplamente biologicamente inativo (Beech et al, 2007). Consequentemente, as concentrações plasmáticas aumentadas de ACTH não resultam em estimulação adrenal e hipercortisolemia (Morgan et al, 2018).

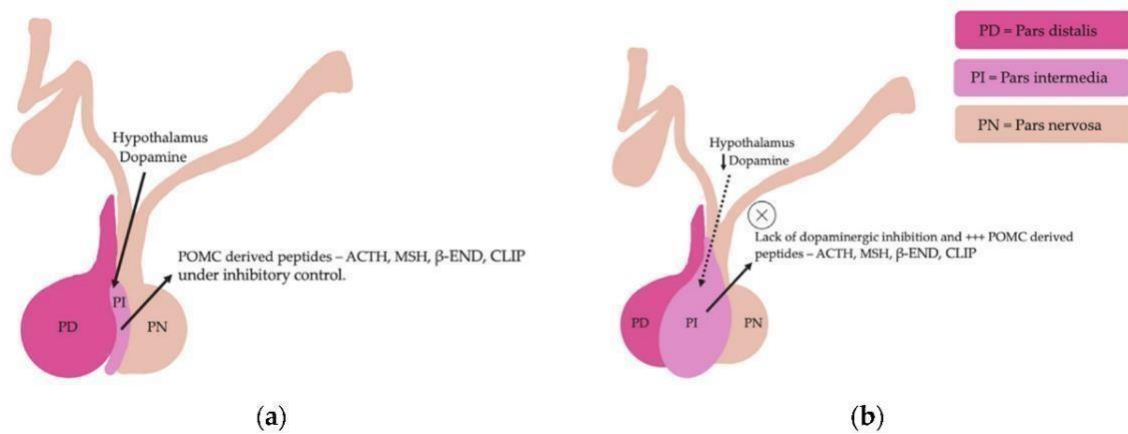


Figura 1 – (a) Glândula pituitária equina normal. (b) Glândula pituitária equina afetada por PPID demonstrando perda de inibição dopaminérgica e subsequente formação de macroadenoma da pars intermedia pituitária e superprodução de peptídeos derivados de POMC (Fonte: Kirkwood et al., 2022).

Cavalos com PPID apresentam concentrações séricas de repouso de tiroxina livre e hormônio estimulante da tireoide (TSH) inferiores às de cavalos controle da mesma idade, mas com respostas normais de TSH à administração exógena de TRH. Como os glicocorticoides exercem uma ação inibitória no eixo hipotálamo-hipófise- tireoide, sugere-se que há um aumento da atividade glicocorticoide, levando a uma supressão tônica prolongada do TRH (Breuhaus, 2019).

Além disso, os animais com a doença exibem concentrações elevadas de α -sinucleína nos terminais nervosos dopaminérgicos dentro da pars intermedia, em comparação com cavalos geriátricos saudáveis. A α -sinucleína extraída das glândulas pituitárias de cavalos afetados por PPID é mal dobrada e superexpressa em relação a cavalos normais da mesma idade (Fortin et al., 2021).

2.2 Sinais clínicos

Os dados sobre os sinais clínicos de PPID são derivados principalmente de pequenas séries de casos, frequentemente incluindo casos avançados da doença. Enquanto os casos iniciais podem apresentar sutis sinais. Anormalidades na pelagem são frequentemente relatadas, variando de padrões anormais de queda até hipertricrose regional ou generalizada evidente, no entanto, comparar estudos de pesquisa é desafiador devido à falta de consistência na definição dessas alterações. (Ireland e McGowan, 2018).

A hipertricrose, definida como crescimento excessivo de pelos, é um sinal clínico subjetivo, mais frequentemente observado em pôneis do que em cavalos (McGowan et al., 2011). A observação da queda tardia é influenciada pela estação, e um exame clínico em um único momento dificilmente detectará todas as anormalidades da pelagem que ocorrem ao longo do tempo. Portanto, as alterações relatadas pelo proprietário são importantes para uma avaliação completa (McGowan et al., 2013). A hipertricrose generalizada é considerada um indicador de doença avançada (Hart et al., 2021).

Em uma população de 36 cavalos, com prevalência de PPID de 39%, a hipertricrose (definida como uma pelagem longa e encaracolada, queda tardia da pelagem de inverno em relação a outros cavalos nas mesmas instalações ou retenção de pelos no exame físico) foi relatada como altamente específica para PPID (95%), com um valor preditivo positivo de 91% (Frank et al., 2006). Usando critérios semelhantes (pelagem longa relatada pelo proprietário e/ou queda tardia), a hipertricrose foi associada a maiores chances de PPID (McGowan et al., 2013).

A laminite é uma comorbidade prevalente em casos de PPID, sendo diagnosticada em 20-34% dos equinos com disfunção da Pars- intermedia (Ireland e McGowan, 2018; Horn et al., 2019).

Outros sinais comuns em equinos afetados pela doença incluem atrofia muscular epaxial, letargia/docilidade, perda de peso, infecções recorrentes/opportunistas, hiperidrose, poliúria e polidipsia e distribuição anormal de gordura/adiposidade regional (Ireland e McGowan, 2018; Horn et al., 2019).

Embora esses sinais sejam frequentemente relatados, há evidências limitadas que os associam diretamente à PPID. Mesmo que maiores proporções de casos de PPID apresentem atrofia muscular, letargia, poliúria e polidipsia em comparação com cavalos/pôneis idosos não afetados, apenas as anormalidades na pelagem relatadas pelo proprietário foram associadas à PPID na análise multivariável (McGowan et al., 2013).

Sinais relatados com menos frequência incluem má cicatrização de feridas, gordura supraorbital protuberante, lactação inadequada, infertilidade, lordose, ulceração da córnea, anidrose/estresse por calor, polifagia, ataxia e convulsões (McGowan e Neiger, 2003; Ireland e McGowan, 2018; Horn et al., 2021). Infelizmente, há uma escassez de evidências sobre a associação entre esses sinais e PPID, e muitos podem estar simplesmente relacionados à idade. A combinação de idade e sinais clínicos, principalmente anormalidades do pelo, fornece os meios mais eficazes para estimar a probabilidade pré-teste em um indivíduo.

A síndrome metabólica equina (EMS) e a PPID são duas condições endócrinas comuns que afetam cavalos, muitas vezes apresentam sintomas e complicações semelhantes. Estudos apontam que existe uma relação significativa entre PPID e a EMS em cavalos, tendo em vista que ambas as doenças compartilham características clínicas como a resistência à insulina e o desenvolvimento de laminite. A PPID, muitas vezes piora as manifestações clínicas da EMS, potencializando a hiperinsulinemia e aumentando o risco de laminite crônica e recorrente (McFarlane, 2011), no entanto mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos fisiopatológicos que ligam o PPID e a SEM (Tadros e Frank, 2013).

2.1 Diagnóstico

As recomendações atuais para o diagnóstico de PPID incluem a medição da concentração basal de ACTH em cavalos com sinais clínicos óbvios, utilizando limiares diagnósticos ajustados sazonalmente ao habitat do animal (54). Para o diagnóstico da doença em estágio inicial, recomenda-se a medição das concentrações de ACTH estimuladas pelo hormônio liberador de tireotropina (TRH) (Horn, et al 2021).

Quando não há disponibilidade de financiamento ou de testes laboratoriais das concentrações de ACTH, a resposta à terapia com mesilato de pergolida pode ser usada como uma abordagem prática para o diagnóstico de PPID em cavalos idosos com hipertricrose generalizada (Hart et al., 2021).

Outras técnicas de diagnóstico incluem a medição de hormônio alfa-estimulante de melanócitos (α -MSH) endógeno e o teste de supressão de dexametasona durante a noite, que agora foi substituído. A medição de α -MSH endógeno não está disponível comercialmente e não teve um desempenho tão bom quanto o ACTH basal (Mc Gowan, 2013).

As evidências disponíveis sobre o diagnóstico e o tratamento da PPID são limitadas. Diferentes testes de ensaios endocrinológicos foram desenvolvidos, no entanto não existe um teste laboratorial "padrão ouro" para a doença (Leal et al., 2021).

2.3 Tratamento

A PPID pode ser efetivamente controlada com mesilato de pergolida e práticas de manejo adequadas (Tatum et al., 2020). Embora o tratamento médico da PPID não resolva a patologia subjacente da hipófise, ele controla a maioria dos sinais clínicos (Pease et al., 2011). Cavalos com PPID podem se beneficiar de cuidados preventivos rigorosos, como controle de parasitas para minimizar a carga de vermes (Mcfarlane et al., 2010), odontologia regular e ferrageamento

corretivo para tratar a laminite (Mcfarlane, 2011; Spelta; 2015). O tratamento adequado melhora a qualidade de vida dos animais.

O uso de pergolida é o tratamento mais indicado, sendo o único medicamento registrado para uso em cavalos com a doença (Durham et al., 2014; Rendle et al., 2019). É um agonista total sintético da D2-dopamina derivado do ergot que atua principalmente nos receptores D2 inibitórios expressos nos melanócitos da pars intermedia. Além disso atua nos receptores D3 e tem alguma atividade nos receptores D1. A ativação dos receptores D2 reduz a produção de POMC pela pars intermedia em poucas horas, diminuindo a gravidade dos sinais clínicos e limitando as sequelas da PPID (Durham et al., 2014; Mcfarlane, 2017).

O cloridrato de ciproheptadina, que atua como antagonista da serotonina, também é uma opção de tratamento para PPID, embora com resultados menos eficazes. A dose recomendada é de 0,25 mg/kg a cada 12 horas, ou 0,5 mg/kg, uma vez ao dia, preferencialmente pela manhã. Doses mais altas podem causar letargia e sonolência, e os machos podem apresentar parafimose durante o tratamento (Secombe et al., 2018).

A suplementação com vitamina B12 pode ser incluída ao tratamento, já que, em seres humanos, a deficiência dessa vitamina tem sido ligada a condições como doença de Parkinson, Alzheimer e síndrome de Cushing (Faggiano et al., 2005; Orozco-Barrios et al., 2009), além de ser crucial para o funcionamento adequado do sistema nervoso central (Geller et al., 2017). Em cavalos idosos, pode haver uma associação entre níveis baixos de vitamina B12 e PPID (Galinelli et al., 2023).

3 CONCLUSÃO

Os avanços na compreensão da fisiopatologia da PPID têm sido lentos, embora a conscientização sobre a doença entre proprietários de cavalos e veterinários tenha aumentado.

O diagnóstico de PPID ainda enfrenta desafios significativos devido à ausência de um teste laboratorial padrão-ouro. As recomendações atuais sugerem a medição da concentração basal de ACTH e, para casos iniciais, a medição das concentrações de ACTH estimuladas pelo hormônio liberador de tireotropina (TRH) (Hart et al., 2021).

A PPID pode ser controlada eficazmente com o uso de mesilato de pergolida e práticas de manejo adequadas. Cavalos com PPID beneficiam-se de cuidados preventivos rigorosos, como controle de parasitas, odontologia regular e ferrageamento corretivo para tratar a laminite. Outras opções, como o cloridrato de ciproheptadina, têm eficácia, porém inferior e podem causar efeitos colaterais, como letargia (Secombe, et al., 2018). A suplementação com vitamina B12 pode ser considerada, dada a possível associação entre níveis baixos dessa vitamina e PPID em cavalos idosos. No entanto, mais estudos são necessários para explorar alternativas e complementos ao tratamento da PPID.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ARNALDI, G. et al. Diagnóstico e complicações da síndrome de Cushing: uma declaração de consenso. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 12, p. 5593-5602, 2003.

BEECH, Jill et al. Adrenocorticotropin concentration following administration of thyrotropin-releasing hormone in healthy horses and those with pituitary pars intermedia dysfunction and pituitary gland hyperplasia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 231, n. 3, p. 417-426, 2007.

BENNETT, Marcus; MCGOWAN, Catherine M. Science-in-brief: Relatório sobre o Simpósio Global de Endocrinologia Equina. **Equine Veterinary Journal**, v. 53, n. 3, p. 414-416, 2021.

BREUHAUS, Babetta A. Concentrações de hormônio tireoidiano e tireotropina e respostas ao hormônio estimulante da tireotropina em cavalos com PPID em

comparação com cavalos normais da mesma idade. **Journal of equine veterinary science** , v. 75, p. 35-40, 2019.

DURHAM, A. E. et al. Pituitary pars intermedia dysfunction: diagnosis and treatment. **Equine Veterinary Education**, v. 26, n. 4, p. 216-223, 2014.

FAGGIANO, Antongiulio et al. Sulfur amino acids in Cushing's disease: insight in homocysteine and taurine levels in patients with active and cured disease. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 12, p. 6616-6622, 2005.

FORTIN, Jessica S. et al. Equine pituitary pars intermedia dysfunction: A spontaneous model of synucleinopathy. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 16036, 2021.

FRANK, Nicholas et al. Avaliação do teste combinado de supressão de dexametasona/estimulação do hormônio liberador de tireotropina para detecção de adenomas hipofisários da pars intermedia em cavalos. **Journal of veterinary internal medicine** , v. 20, n. 4, p. 987-993, 2006.

FRANK, Nicholas. Pituitary pars intermedia dysfunction. In: **Robinson's Current Therapy in Equine Medicine**. WB Saunders, 2015. p. 574-577.

FRANK, Nicholas. Síndrome metabólica equina. **Journal of Equine Veterinary Science** , v. 29, n. 5, p. 259-267, 2009.

GALINELLI, Nicolas C. et al. Nutritional considerations for the management of equine pituitary pars intermedia dysfunction. **Equine Veterinary Education**, v. 35, n. 1, p. 33-44, 2023.

GELLER, M. et al. B vitamins for neuropathy and neuropathic pain. **Vitam Miner**, v. 6, n. 2, p. 161, 2017.

GEOR, Raymond J. Predisposições metabólicas para laminite em cavalos e pôneis: obesidade, resistência à insulina e síndromes metabólicas. **Journal of equine veterinary science** , v. 28, n. 12, p. 753-759, 2008.

GONZÁLEZ DEL PINO, Francisco Javier. Síndrome de Cushing em Equinos (Equine Cushing's. **REDVET**, v. 10, n. 7, 2009.

HART, K et al. Recomendações EEG sobre diagnóstico e tratamento da disfunção hipofisária pars intermedia (PPID), 2021. Disponível em: <https://sites.tufts.edu/equineendogroup/files/2021/12/2021PPIDRecommendations-V11-wo-insert.pdf>. (Acesso em 27 de agosto de 2024).

HATAZOE, Takashi et al. Disfunção da pars intermedia da hipófise (doença de Cushing equina) em um garanhão puro-sangue: um único relato. **Journal of equine science** , v. 26, n. 4, p. 125-128, 2015.

HORN, Remona et al. Implicações clínicas do uso de cortes diagnósticos ou intervalos de referência do hormônio adrenocorticotrófico para diagnosticar disfunção da pars intermedia da hipófise em cavalos adultos. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 35, n. 1, p. 560-570, 2021.

HUANG, Luoyi; PALMIERI, Chiara; BERTIN, François-René. Correlação da histomorfometria da hipófise com a expressão do receptor de dopamina e dopamina D2 em cavalos com disfunção da pars intermedia da hipófise. **Research in Veterinary Science**, v. 152, p. 427-433, 2022.

IRELAND, JL; MCGOWAN, CM Traduzindo pesquisa em prática: Adoção de testes de diagnóstico endócrino em casos de laminite equina. **The Veterinary Journal** , v. 272, p. 105656, 2021.

IRELAND, Joanne L.; MCGOWAN, Catherine M. Epidemiologia da disfunção da pars intermedia da hipófise: uma revisão sistemática da literatura sobre apresentação clínica, prevalência da doença e fatores de risco. **The Veterinary Journal**, v. 235, p. 22-33, 2018.

KIRKWOOD, Naomi C.; HUGHES, Kristopher J.; STEWART, Allison J. Prospective case series of clinical signs and adrenocorticotrophin (ACTH) concentrations in seven horses transitioning to pituitary pars intermedia dysfunction (PPID). **Veterinary Sciences**, v. 9, n. 10, p. 572, 2022.

KOOISTRA, Hans S.; GALAC, Sara. Avanços recentes no diagnóstico da síndrome de Cushing em cães. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 27, n. 1, p. 21-24, 2012.

LEAL, Luzia Leon Coelho et al. Diagnóstico de disfunção da pars intermedia da pituitária em equino: Relato de caso. **Pubvet**, v. 16, p. 191, 2021.

MC GOWAN, T. W.; PINCHBECK, G. P.; MC GOWAN, C. M. Evaluation of basal plasma α -melanocyte-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone concentrations for the diagnosis of pituitary pars intermedia dysfunction from a population of aged horses. **Equine veterinary journal**, v. 45, n. 1, p. 66-73, 2013.

MC GOWAN, T. W.; PINCHBECK, G. P.; MC GOWAN, C. M. Evaluation of basal plasma α -melanocyte-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone concentrations for the diagnosis of pituitary pars intermedia dysfunction from a population of aged horses. **Equine veterinary journal**, v. 45, n. 1, p. 66-73, 2013.

MCFARLANE, Dianne et al. Contagens de ovos fecais após administração anti-helmíntica em cavalos idosos e cavalos com disfunção da pars intermedia pituitária. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, n. 3, p. 330-334, 2010.

MCFARLANE, Dianne. Advantages and limitations of the equine disease, pituitary pars intermedia dysfunction as a model of spontaneous dopaminergic neurodegenerative disease. **Ageing research reviews**, v. 6, n. 1, p. 54-63, 2007.

MCFARLANE, Dianne. Disfunção da pars intermedia da hipófise equina. **Veterinary Clinics: Equine Practice** , v. 27, n. 1, p. 93-113, 2011.

MCGOWAN, CM; NEIGER, R. Eficácia do trilostano para o tratamento da síndrome de Cushing equina. **Revista veterinária equina** , v. 35, n. 4, p. 414-418, 2003.

MORGAN, Ruth A. et al. Dysregulation of cortisol metabolism in equine pituitary pars intermedia dysfunction. **Endocrinology**, v. 159, n. 11, p. 3791-3800, 2018.

OROZCO-BARRIOS, Carlos Enrique et al. Vitamin B12-impaired metabolism produces apoptosis and Parkinson phenotype in rats expressing the transcobalamin-oleosin chimera in substantia nigra. **PloS one**, v. 4, n. 12, p. e8268, 2009.

PEASE, A. P. et al. Computed tomographic findings in the pituitary gland and brain of horses with pituitary pars intermedia dysfunction. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 5, p. 1144-1151, 2011.

RENDLE, DI et al. Farmacocinética e farmacodinâmica do mesilato de pergolida após administração oral em cavalos com disfunção da pars intermedia da hipófise. **Endocrinologia de animais domésticos**, v. 68, p. 135-141, 2019.

SALAND, LC O lobo intermediário da hipófise de mamíferos: uma atualização sobre inervação e regulação. **Brain research bulletin** , v. 54, n. 6, p. 587-593, 2001.

SECOMBE, CJ et al. Disfunção da pars intermedia da hipófise equina: compreensão atual e recomendações do Grupo Endócrino Equino da Austrália e Nova Zelândia. **Revista veterinária australiana**, v. 96, n. 7, p. 233-242, 2018.

SPELTA, Caroline W. Equine pituitary pars intermedia dysfunction: current perspectives on diagnosis and management. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, p. 293-300, 2015.

TADROS, EM; FRANK, N. Distúrbios endócrinos e laminite. **Equine Veterinary Education** , v. 25, n. 3, p. 152-162, 2013.

TATUM, RC; MCGOWAN, CM; IRELAND, JL Eficácia da pergolida para o tratamento da disfunção da pars intermedia da hipófise equina: uma revisão sistemática. **The Veterinary Journal** , v. 266, p. 105562, 2020.