

Obesidade em cães: revisão clínica com destaque para o hiperadrenocorticismo

Andreza Carine Gonçalves Pedro¹, Margareti Medeiros²

Resumo:

A obesidade é um problema cada vez mais comum na clínica de pequenos animais. É uma doença multifatorial e que pode levar a várias complicações na saúde dos animais. O manejo é um dos fatores mais importante pela doença, mas não o único. Existem mecanismos fisiológicos, como idade e sexo, que alteram o funcionamento do metabolismo basal. Alterações genéticas também têm influência na maneira que o organismo maneja suas reservas de energia. Por fim, distúrbios endócrinos têm grande significância na regulação metabólica do corpo. O hiperadrenocorticismo é uma doença endócrina que pode levar à obesidade e ao surgimento de outras doenças concomitantes. O hiperadrenocorticismo se relaciona com fatores como idade, raça e sexo, e é uma doença de grande complexidade em seu desenvolvimento, diagnóstico e tratamento. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica sobre as causas de obesidade em cães e a relação com o hiperadrenocorticismo e as consequências destes para a saúde dos cães.

Palavras-chave: colesterol, cortisol, doença metabólica, sobrepeso

Abstract:

Obesity is an increasingly common problem in small animal clinics. It is a multifactorial disease that can lead to several complications in the health of animals. Management is an important factor responsible for the disease, but not the only one. There are physiological mechanisms, such as age and sex, that alter the functioning of basal metabolism. Genetic changes also have an influence on the way the organism manages its energy reserves. Finally, endocrine disorders have great significance in the body's metabolic regulation. Hyperadrenocorticism is an endocrine disease that can lead to obesity and the emergence of other concomitant diseases. Hyperadrenocorticism is related to factors such as age, race and sex, and is a disease of great complexity in its development, diagnosis and treatment. The present work was designed to clarify the causes and relationship between obesity and hyperadrenocorticism and their consequences for the health of dogs.

Keywords: cholesterol, cortisol, metabolic disease, overweight

¹Graduada do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac, Departamento de Medicina Veterinária, Brasília-DF Brasil.

² Professora Doutora do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac, Departamento de Medicina Veterinária, Brasília-DF Brasil. E-mail: margareti.medeiros@uniceplac.edu.br.

Introdução

O vínculo entre humanos e animais existe há milhares de anos e vem se estreitando mais com o tempo. É cada vez mais incomum encontrar lares que não possuam um animal de estimação. A partir deste cenário, foi se instituindo uma relação de interdependência no qual, enquanto o homem oferece alimento e abrigo, os animais ajudam a manter a saúde física e mental de seus donos, conforme Tatibana et al. (2009). Ter um animal de estimação já foi associado com diminuição da ansiedade e estresse, diminuição do risco de doenças cardiovasculares e melhor controle da pressão arterial, de acordo com Porsani et al. (2020). Os animais de estimação passaram a ser vistos como membros da família e tratados como tal. E, este afeto, muitas vezes, é demonstrado através do alimento. Entretanto, de acordo com Santos (2020), este hábito pode ser prejudicial para a saúde dos animais.

Cães de companhia têm maior propensão ao sobrepeso, principalmente quando o tutor tem hábitos alimentares inadequados, enquanto cães de serviço ou de exposição tendem a apresentar escore corporal próximo ao que é considerado ideal para raça, conforme afirma Debastiani (2018). Um cão é considerado obeso quando se encontra 15% acima do peso definido como ideal. Este sobrepeso poderá desencadear outros problemas de saúde para o animal, por isso é considerado uma adversidade de acordo com Camps et al. (1992).

A obesidade é um problema cada vez mais ordinário em cães, sendo caracterizada pelo aumento excessivo do tecido adiposo. Vários fatores podem desencadear essa condição, entre eles: excesso de alimentação, alimento inadequado, uso de medicamentos, pouca ou nenhuma atividade física, a relação do animal com o proprietário, características genéticas, problemas metabólicos ou endocrinopatias. Por se tratar de um tema cotidiano na clínica de pequenos animais, com causas multifatoriais, a obesidade canina é uma questão que precisa ser mais bem elucidada, para que seja tratada ou evitada. Para tanto, é necessário apontar as características em comum dos animais afetados, para que os fatores que induzem seu desenvolvimento sejam delimitados. Neste viés, Pizon (2009) afirma que é necessário elucidar os aspectos nutricionais e ambientais envolvidos na obesidade canina, assim como entender as complicações que podem ser desencadeadas por essa doença.

O sistema endócrino é responsável por coordenar grande parte dos processos fisiológicos que ocorrem no organismo por meio da ação dos hormônios (KLEIN, 2021). Os órgãos responsáveis pela produção hormonal, assim como todos os outros órgãos, estão sujeitos a vários tipos de lesões, como os distúrbios de crescimento. Conforme destaca Zachary (2018),

tais lesões podem afetar o funcionamento deste órgão e, conseqüentemente, de outras partes do organismo.

Dentre os fatores que podem levar ao sobrepeso está o hiperadrenocorticismo, segunda doença hormonal mais diagnosticada entre os cães, e que precisa ser melhor esclarecido quanto a sua fisiopatologia, incidência e formas de tratamento (NELSON, 2015). Hand (2022) destaca que o hiperadrenocorticismo está entre as doenças metabólicas que podem causar obesidade e deve ser considerado quando uma redução calórica não é eficiente para perda de peso. Esta doença é caracterizada pelo excesso de produção de cortisol, sua origem pode ser iatrogênica, hipofisária ou adrenal (ROSA et al., 2011). Goldman (2021) explica que há algumas formas de diagnóstico, como a ressonância magnética, utilizada para identificar tumores hipofisários, mensurando seu tamanho e como estruturas adjacentes podem estar sendo afetadas. A forma de tratamento geralmente está relacionada à origem da doença. Martins (2019) ressalta que o hiperadrenocorticismo e outras endocrinopatias relacionadas à disfunção nas glândulas endócrinas necessitam ser consideradas como um diagnóstico diferencial etiológico da obesidade. Desta forma, a doença encontrada pode ser devidamente tratada.

O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos que podem desencadear obesidade em cães. Entre eles, destacam-se o manejo inadequado, a idade, o sexo, as alterações genéticas e os distúrbios endócrinos. Dentre eles, o que será mais bem descrito neste trabalho é o hiperadrenocorticismo, doença de grande complexidade em seu desenvolvimento, diagnóstico e tratamento.

REVISÃO DE LITERATURA

Obesidade Canina

A obesidade é caracterizada como acúmulo de gordura corporal acima do normal, levando o animal a atingir 15% ou mais de peso do que o que seria considerado ideal. Nelson (2015) esclarece que quando o animal se encontra em uma faixa de peso entre o peso considerado ideal para ele e 15% acima deste, pode se dizer que o animal está com sobrepeso. Existem algumas formas de avaliar a condição corporal de animais por meio de uma escala de pontos, dentre essas há o índice de escore corporal, elaborado por LaFlamme em 1997. Este método estabelece pontuação de um a nove e, quanto maior esta pontuação, maior o sobrepeso do animal. Este escore é estabelecido por uma avaliação feita em cães adultos por meio de características visuais

e/ou palpáveis de acúmulo ou ausência de gordura em algumas regiões corporais, como a silhueta, costelas e abdômen (GUIMARÃES, 2006; CARVALHO, 2015).

Debastiani (2018) aponta que diversos fatores podem levar um animal ao sobrepeso, como manejo incorreto, fatores genéticos, idade, sexo e problemas metabólicos, como o hiperadrenocorticismo. Apesar de serem considerados separadamente, a obesidade ocorre principalmente pela união de dois ou mais desses fatores. O hiperadrenocorticismo gera aumento de peso, e unido a uma dieta desregulada levará o animal à obesidade. O hipotireoidismo leva o animal ao sobrepeso, mas quando este ocorre secundariamente ao hiperadrenocorticismo, o desafio para que este animal não se torne obeso é ainda maior (NELSON, 2015; KLEIN, 2021).

O fato é que a obesidade é um fator para diminuição da expectativa e da qualidade de vida dos animais. A condição é associada a doenças cardiorrespiratórias, ortopédicas e articulares, formação de tumores, doenças hepáticas e diabetes melito (NELSON, 2015; SUAREZ et al., 2022). O excesso de peso sobrecarrega o sistema locomotor, levando ao aparecimento de problemas articulares e a resistência ao exercício. Guimarães (2006) explica que o sistema cardíaco também sofre sobrecarga para manter a perfusão sanguínea numa massa corporal maior. A obesidade aumenta o estresse oxidativo, causando alterações celulares relacionadas ao surgimento de câncer, insuficiência cardíaca congestiva, doenças do trato urinário e do fígado (HAND, 2022).

Manejo

A primeira possibilidade a ser pensada quando se discute a obesidade em cães é o fator nutricional. Esta correlação não é feita de maneira errônea, visto que muitas vezes a alimentação inadequada - que leva a um balanço energético positivo - gera sobrepeso nos animais de estimação, mesmo se não estiver relacionada a outros fatores.

A oferta excessiva de alimento pode ocorrer pela conexão entre comida e afeto que é feita por muitos tutores. Santos (2020) afirma que a comida, no contexto social, serve para “reafirmar os laços familiares e de amizade”, é vista como um presente e um momento de conforto. Waltham (2009) pontua também que gestos sociais, como a oferta de alimentos, expressam atenção e manutenção do vínculo social. O estreitamento entre os laços sentimentais dos tutores com seus animais tem incluído esta forma de demonstração de afeto, o que leva a oferta de petiscos e guloseimas, além do compartilhamento da própria comida com o animal de

estimação. Esse tipo de alimento dificilmente é contabilizado pelo proprietário dentro das calorias diárias oferecidas aos animais de estimação (SHEPHERD, 2021).

Para além disso, Day et al. (2009) afirmam que todos os animais sociais influenciam o comportamento uns dos outros e, ao longo de todos os anos de domesticação dos cães, estes e os humanos foram se tornando cada vez mais compatíveis socialmente, reproduzindo comportamentos que expressam sinais de acolhimento dentro de um grupo social. Dentre esses, há a mendicância que antecede a obtenção de alimento quando este precisa ser conquistado a partir de outro indivíduo. Tal ato é visto em filhotes de várias espécies, inclusive a humana, e está relacionado à falta de capacidade verbal de exprimir sua necessidade ou desejo por alimento. Nos cães também foi estabelecido que a mendicância depende da possibilidade de visualização do rosto ou dos olhos do ser humano para ser desempenhada (DAY et al., 2009; TATIBANA et al., 2009). Day et al. (2009) relatam que, para representar esse comportamento, o animal irá seguir o dono, vocalizar e interagir com a tigela vazia. Este ato é representado para além das reais necessidades alimentares dos animais de estimação e a frequência com a qual ele será encenado está relacionada a dependência que o dono estimula que seu animal tenha por ele.

Levando em consideração este panorama de relacionamento e o aumento da incidência de obesidade nos seres humanos, pode-se inferir que os hábitos dos tutores têm sido estendidos aos animais. Não só a alimentação, como também o sedentarismo são fatores que culminam na obesidade, tanto do ser humano quanto dos cães, pois estudos têm demonstrado que a obesidade canina frequentemente está associada a obesidade de seus donos (NELSON, 2015; PORSANI, 2019; SUAREZ et al., 2022). Diante deste cenário, Guimarães (2006) aponta que o que ocorre é o consumo excessivo de calorias que não são gastas, sendo armazenadas pelo corpo em forma de gordura. Adicionalmente, tutores que não praticam exercícios também não o fazem com seus animais. A obesidade dentre os tutores, por vezes, tem sido o maior fator de risco para obesidade em seus animais. Alguns autores, como Suarez et al. (2022), sugerem que isto se dá porque muitos tutores aplicam seus próprios hábitos e estilo de vida a seus animais de estimação como uma forma de humanização destes.

Outro ponto dentro desta discussão é a falta de percepção dos tutores a respeito do sobrepeso de seus animais. Muitos não percebem e veem o apontamento feito pelo veterinário como uma ofensa, afirma Bartges et al. (2017). Alguns subestimam o sobrepeso de seus animais e mesmo quando tem consciência deste e de seus riscos, não procuram orientação para encontrar a causa

e reduzir o problema, aponta Aptekmann et al. (2014). Com frequência, tutores que subestimam o peso de seus cães não acreditam que a obesidade possa ser um fator de risco para saúde do animal; esses tutores veem seus cães como saudáveis, mesmo quando se encontram obesos, pois não acham que isso é um fator de diminuição da qualidade de vida.

Este contexto tem sido tema de discussões entre estudiosos de bem-estar animal, como Porsani et al. (2020) e Suarez et al. (2022), por considerarem crueldade que proprietários levem seus animais à obesidade extrema. Além disso, o sobrepeso pode ser sintoma de outras doenças, como o hiperadrenocorticismo. Quando o tutor negligencia o ganho de peso de seu animal, ele pode estar deixando que uma doença séria se intensifique e desencadeie outros agravos à saúde de seu animal.

Idade, sexo e metabolismo basal

O metabolismo basal é a energia gasta durante o repouso ou ausência de estresse para manter as funções normais do organismo. É a partir do metabolismo que o corpo produz calor e cada espécie necessita manter a temperatura corporal em determinado intervalo de temperatura para manter a homeostase fisiológica. A principal fonte de energia usada para gerar calor é o alimento (KLEIN, 2021). Os hormônios da tireóide também estão envolvidos na produção de calor ao aumentar o consumo de oxigênio celular. Boa parte do calor provém dos músculos por estes serem tecidos metabolicamente ativos (KLEIN, 2021).

Com o avançar da idade acontece uma queda do metabolismo basal, devido à perda de massa magra (GUIMARÃES, 2006). Além da diminuição no gasto de energia e ganho de gordura. Apesar de serem condições fisiológicas normais, torna-se necessário um reajuste dos níveis de calorias diários oferecidos aos animais para prevenção do sobrepeso, sugere Aptekmann et al. (2014). Pizon (2009) acredita que idade também favorece o surgimento de doenças metabólicas, como o hiperadrenocorticismo. A doença é diagnosticada com maior frequência em cães acima dos seis anos de idade.

Fêmeas também estão mais suscetíveis ao sobrepeso. Para Guimarães (2006) e Debastiani (2018) isto ocorre, pois, o metabolismo basal das fêmeas é menor em relação ao do macho, porque apresentam menor concentração de hormônios andrógenos, que influenciam na forma de manejo da gordura corporal. O hiperadrenocorticismo é mais diagnosticado em fêmeas, apesar da relação entre o sexo e o surgimento da doença ainda não estar completamente elucidado (PIZON, 2009).

Guimarães (2006) também coloca o hipotireoidismo como uma causa para a diminuição do metabolismo basal. Pizon (2009) explica que desenvolvimento de hipotireoidismo secundário ao hiperadrenocorticismo é comum, pois a alta de glicocorticoides basais inibem a produção de TSH ao coibir a função do hipotálamo. Este quadro leva a queda do metabolismo basal em cães acometidos pela doença, impulsionando o desenvolvimento da obesidade.

Fatores genéticos

Algumas raças são mais predispostas ao surgimento de doenças metabólicas envolvidas no ganho excessivo de peso. No hiperadrenocorticismo, as raças mais afetadas são Poodle, Dachshund, Terriers, Pastor Alemão, Labrador Retrievers, Boxer e outros, pontua Pizon (2009). Nelson (2015) e Klein (2021) observaram que cães de grande porte tendem a ter hiperadrenocorticismo dependente das adrenais, com exceção de Boxers, que são mais suscetíveis ao hiperadrenocorticismo dependente da hipófise, assim como cães de pequeno porte.

Um estudo realizado por Raffan et al. (2016) relacionou a mutação do gene POMC, que codifica o pró-hormônio pró-opiomelanocortina, ao maior apetite e obesidade em cães da raça Labrador Retriever. Também foi observado a mutação em cães da raça Flat-coat Retriever, que possui um ancestral comum com o Labrador, e que se manifestava da mesma forma nestes animais. Esse estudo verificou que a mutação descrita estava mais presente em labradores usados para serviço e inferiu que isto estava relacionado ao reforço positivo feito com petisco para o treinamento desses animais.

A pró-opiomelanocortina é um pró-hormônio produzido principalmente na glândula pituitária anterior, pelas células melanotrofos, e atua no controle de ingestão de alimentos e no balanço energético. Este pró-hormônio é produzido através da expressão do gene POMC, que ocorre por estímulo da leptina, e irá mediar a produção de melanocortinas, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônios estimuladores de melanócitos, dentre outros. Desta forma, defeitos na expressão do gene POMC irão afetar os mecanismos de regulação da fome e da homeostase energética no organismo. Assim como a resistência à leptina no hipotálamo, diminui a expressão desse gene e desregula a sensação de saciedade (DAVISON, 2017; OGURA, 2023).

Doenças Metabólicas

A obesidade por si só já é considerada uma doença endócrina, pois o tecido adiposo branco produz hormônios chamados adipocinas. A leptina é uma adipocina responsável pela suspensão do apetite, termogênese e indução de processos inflamatórios. Na obesidade, o hipotálamo diminui sua resposta à leptina, o que aumenta sua produção. O crescimento do tecido adiposo também estimula a produção de leptina, aumentando sua disponibilidade no sangue, resultando na resistência à insulina. Já a adiponectina, outra adipocina, melhora a receptividade à insulina, além de ser anti-inflamatória. Entretanto, sua disponibilidade diminui em animais obesos, explica Zachary (2018). Como um sintoma presente em mais de 90% dos cães com hiperadrenocorticismo, e pelos próprios mecanismos de ação desta doença, um paciente obeso e com hiperadrenocorticismo aumenta suas chances de desenvolver diabetes melito, sugere Pizon (2009).

Diabetes melito é uma doença causada por deficiência de insulina. Pode resultar da perda de células pancreáticas que produzem insulina, pela produção inadequada de insulina por essas células ou pela resistência à insulina, geralmente como consequência de outra disfunção orgânica, esclarece Santos (2011). O hiperadrenocorticismo e a obesidade são disfunções capazes de gerar resistência à insulina. A diabetes melito pode ser secundária a obesidade canina, mesmo que um dos sintomas dessa doença seja a polifagia, pois a diabetes melito primária causa perda de peso (HAND, 2022).

O hiperinsulinismo é caracterizado pelo excesso de insulina basal. Geralmente está associado a presença de tumores funcionais pancreáticos, que irão produzir grandes quantidades de insulina independente de estímulo. O aumento de insulina circulante causa hipoglicemia, neuroglicopenia e aumento das glândulas adrenais. Dentre os sinais clínicos que podem aparecer estão polifagia e ganho de peso (OLIVEIRA, 2018).

Klein (2021) explica que a glândula tireoide tem grande importância na regulação metabólica do organismo. Seus hormônios atuam no crescimento e desenvolvimento orgânico, metabolismo lipídico, funcionamento do sistema nervoso central (SNC) e do sistema cardiovascular. O hipotireoidismo é uma doença metabólica caracterizada pela queda de produção de hormônios tireoidianos. Os sintomas dessa doença são letargia, obesidade, problemas dermatológicos, bradicardia e neuropatias. Esta doença pode ser secundária ao hiperadrenocorticismo.

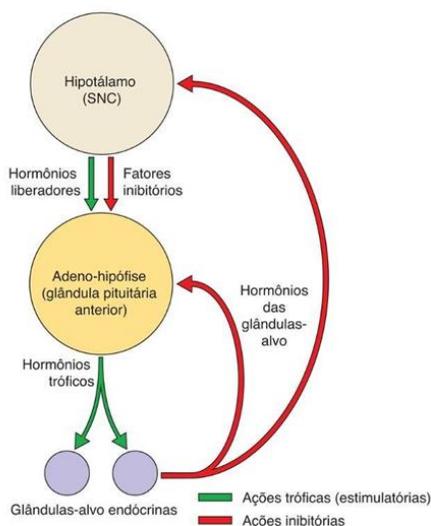
HIPERADRENOCORTICISMO

Adeno-Hipófise ou Glândula Pituitária Anterior

A glândula pituitária é dividida em glândula pituitária anterior (adeno-hipófise) e posterior (neuro-hipófise) e é uma estrutura localizada abaixo do hipotálamo, caudal ao quiasma óptico (ZACHARY, 2018). Dentre os diversos hormônios produzidos pela adeno-hipófise encontra-se o ACTH, que, também na adeno-hipófise, é processada por corticotrofos, resultando no hormônio alfa-melanócito-estimulante (KLEIN, 2021).

A glândula pituitária funciona respondendo aos estímulos que recebe de hormônios advindos do hipotálamo, que chegam até a adeno-hipófise por meio do sistema portal venoso. A produção dos hormônios do hipotálamo, entretanto, ocorre por estímulo de outras partes do sistema nervoso, e é por estímulo desses hormônios que ocorre a produção daqueles sintetizados na adeno-hipófise. Em suma, o ACTH é liberado em resposta ao hormônio liberador de corticotrofina (CRH), produzido no hipotálamo. O ACTH faz parte do grupo de hormônios considerados tróficos, ou seja, estimulam a produção de outros hormônios por órgãos que estão distantes da hipófise (KLEIN, 2021) (Figura 1).

FIGURA 1 - Eixo Hipotalâmico-Pituitário-Glândula-alvo.



FONTE: ZACHARY, 2018.

Glândula Adrenal

A glândula adrenal é dividida em medula e córtex, e está posicionada cranialmente em relação aos rins. Cada uma dessas partes é responsável pela produção de tipos diferentes de hormônios. A medula adrenal é responsável pela produção de catecolaminas. Já o córtex

sintetiza os hormônios esteroides a partir do colesterol. Dessa forma, ambos os tecidos são responsáveis pela produção de hormônios que auxiliam o organismo na adaptação a condições adversas (ZACHARY, 2018; KLEIN, 2021).

A medula adrenal envolve o córtex, de forma que o sangue que irriga o córtex e, portanto, rico em cortisol, está frequentemente em contato com a medula, auxiliando na conversão de hormônios produzidos pela medula (ZACHARY, 2018).

O córtex adrenal é dividido em três zonas: glomerulosa, fasciculada e reticular. Todas as células do córtex possuem abundância em lipídios em seu citoplasma, característica comum entre células produtoras de hormônios. A zona glomerulosa produz mineralocorticóides que regulam principalmente a pressão sanguínea. A zona reticular produz hormônios sexuais e glicocorticóides em pequena quantidade. A parte da adrenal envolvida na etiologia do hiperadrenocorticismo é o córtex, especificamente a zona fasciculada. A zona fasciculada, maior em relação às outras, produz os glicocorticóides e responde ao estímulo do ACTH, atuando principalmente sobre o metabolismo (PIZON, 2009).

Os hormônios glicocorticóides impulsionam a gliconeogênese pelo fígado, desencadeando a formação de carboidratos através de aminoácidos e a elevação da glicose sérica. Também dificultam a absorção e metabolização de glicose em tecidos musculares e adipócitos, principalmente. Além disso, produz elevação da taxa de lipólise com acúmulo de gordura hepática e deposição intra-abdominal. Outro efeito desses hormônios é a coibição da síntese proteica, outro fator que acentua a gliconeogênese hepática (PIZON, 2009; HERRTAGE, 2011; KLEIN, 2021).

Mecanismos de feedback

Klein (2021) ressalta que a atuação dos hormônios no organismo é proporcional à concentração destes no sangue. Sendo assim, é necessário que haja mecanismos de controle para que a concentração basal hormonal não seja maior ou menor do que é necessário para o bom funcionamento fisiológico. Um instrumento destes mecanismos é o hipotálamo, que secreta hormônios libertadores de peptídeos. Estes, por sua vez, atuarão na adeno-hipófise para que haja liberação de hormônios tróficos, os quais irão estimular os órgãos alvo a produzirem maior quantidade de seus respectivos hormônios. Ao contrário, quando a quantidade basal de hormônios está alta, o hipotálamo cessa a produção de hormônios libertadores, não enviando

estímulo à adeno-hipófise e, por consequência, aos órgãos alvo para aumento da produção hormonal.

No hiperadrenocorticismo, ocorre hiperfunção de alguma das estruturas envolvidas no desenvolvimento da desta patologia, desencadeando a doença. Geralmente, é resultado de uma neoplasia em algum destes órgãos, que aumenta a produção hormonal direta ou indiretamente, por excesso de estímulo, destaca Zachary (2018).

Etiologia do hiperadrenocorticismo

O hiperadrenocorticismo geralmente é desencadeado por: excesso de produção de ACTH endógeno, excesso de produção de cortisol endógeno ou por causa iatrogênica.

O hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (PDH) é desencadeado por um tumor hipofisário que produz ACTH, desbalanceando a quantidade disponível deste hormônio. Tal tumor também pode produzir endorfinas. Com a produção excessiva de ACTH, ocorre grande estímulo das glândulas adrenais, que passam a ficar hiperplásicas, aumentando a produção de cortisol por esta glândula (CORGOZINHO, 2010; NELSON, 2015) (Figura 2). Este tumor é geralmente benigno, porque raramente possui metástase. É um tumor funcional, ou seja, produz hormônio, quando são pequenos. Quando alcançam certo tamanho passam a comprimir as estruturas circundantes, causando diminuição da secreção hormonal (ZACHARY, 2018).

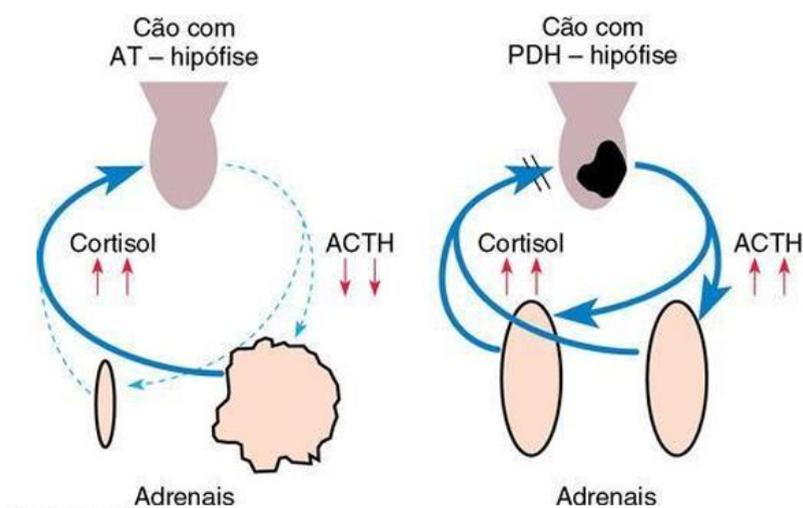
O hiperadrenocorticismo dependente das adrenais (ADH) é causado por um tumor na glândula adrenal, podendo ser unilateral e, mais raramente, bilateral; benigno (adenoma) ou maligno (carcinoma). Independentemente de qual seja, irá secretar cortisol sem a necessidade de estímulo de ACTH. Desta forma, a falta de resposta ao feedback negativo na produção de ACTH, gerado pelo excesso de cortisol basal, irá suprimir a liberação de ACTH pela adeno hipófise, causando atrofia da adrenal que não tem tumor, nos casos em que só uma glândula apresenta neoplasia, além de atrofia das células normais da glândula afetada (PETERSON, 2007; NELSON, 2015) (Figura 2).

O hiperadrenocorticismo iatrogênico é causado pelo uso excessivo de corticosteroides. Seus sintomas são similares àqueles encontrados na doença adquirida por causas naturais. Neste caso, assim como no ADH, há supressão da produção de ACTH, podendo gerar atrofia profunda das glândulas adrenais devido ao feedback negativo da adeno-hipófise (PETERSON, 2007; ZACHARY, 2018).

O hiperadrenocorticismo também pode se desenvolver de forma atípica em alguns cães. Neste caso, o animal irá apresentar sintomas e resultados de exames de sangue e de urina típicos da patologia, mas os resultados nos testes diagnósticos estarão dentro do valor de referência para animais sem a doença. Nelson (2015) explica que esta forma incomum da doença pode ocorrer no início de seu desenvolvimento ou pela ocorrência de outra doença com sintomas em comum aos do hiperadrenocorticismo real, como um tumor adrenal que secreta progesterona.

Outra manifestação incomum do hiperadrenocorticismo é o hiperadrenocorticismo dependente de alimentos, que é causada pela expressão ectópica ou eutópica anormal de receptores hormonais. Mais bem descrito em seres humanos, Blanco (2003) sugere que esses receptores regulam a esteroidogênese, mesmo sem a ativação por ACTH, respondendo a outros hormônios, como o polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), a vasopressina, dentre outros. No caso do GIP, a produção de cortisol seria iniciada após a alimentação, pois é neste momento que a mucosa oral estimula a síntese de GIP. Isto se manifesta com a presença de macronódulos nas glândulas adrenais. Em um relato de caso feito por Galac et al., (2008) foi feito um teste de supressão de GIP em um cão suspeito de hiperadrenocorticismo dependente de alimentos e observou-se que a concentração basal de cortisol diminuiu. Ao mesmo tempo, a concentração de ACTH no sangue do animal estava baixa ou indetectável, pois respondia ao feedback negativo estimulado pela alta concentração basal de cortisol. O cão apresentava os mesmos sintomas relatados no hiperadrenocorticismo espontâneo e respondeu bem ao tratamento com trilostano antes das refeições.

FIGURA 2: O eixo hipofisário-adrenocortical em cães com tumor adrenocortical funcional (AT; à esquerda) e em cães com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (PDH; à direita).



FONTE: NELSON, COUTO, 2015

Fisiopatologia

Hormônios glicocorticóides, como o cortisol, provocam diretamente gliconeogênese no fígado, aumentando o glicogênio hepático e os níveis séricos de glicose. Além disso, o cortisol também prejudica a síntese proteica, devido ao consumo de proteína disponível, provocando aumento de aminoácidos circulante, tornando-se mais um fator de aumento de gliconeogênese e de glicose sérica, e aumento da perda de nitrogênio pela urina. Ademais, esse hormônio também causa a diminuição da absorção de glicose nos músculos e tecidos adiposos, efeito antagônico àquele causado pela insulina, gerando resistência a esta, quadro que pode levar ao desenvolvimento de diabetes melito. O cortisol ainda provoca lipólise no tecido adiposo, levando ao acúmulo de gordura nos hepatócitos e redistribuição da gordura para o abdômen (HERRTAGE, 2011; KLEIN, 2021). Ainda nesse viés, Pizon (2009) explica que o hipercortisolismo impulsiona a produção do neuropeptídeo Y, que leva ao aumento do apetite ou polifagia, sintoma comum em paciente com hiperadrenocorticismo, e que favorece o ganho de peso.

De acordo com Zachary (2018), como resultado deste quadro, a atrofia e/ou fraqueza muscular, juntamente com a hepatomegalia, resulta em um animal com abdome pendular. A atrofia cutânea, causa de dermatite e alopecia, acentua o quadro descrito. Pode ocorrer calcificação cutânea devido a mudança na configuração molecular do colágeno e da elastina, causada por efeito da hipercolesterolemia, que passa a atrair o cálcio. Outros tecidos também ficam suscetíveis a esse fenômeno. Os cristais de cálcio presentes na derme podem alcançar a epiderme atrofiada e o epitélio folicular, causando lesões.

Os rins são afetados pelos glicocorticóides, que inibem a secreção e a atuação da vasopressina e aumentam a taxa de filtração glomerular, levando aos sintomas de poliúria e polidipsia compensatória. Ocorre redução da excreção de potássio e fósforo pela urina, resultando em hipercalemia e hiperfosfatemia respectivamente, discorre Nelson (2015). A excreção de sódio pela urina também é reduzida, o que propicia a hipertensão (PIZON, 2009; KLEIN, 2021). O quadro hipertenso é agravado pela presença acentuada de angiotensinogênio no corpo obeso, pois o tecido adiposo também produz em excesso este peptídeo relacionado ao aumento da pressão arterial (HAND, 2022). Em contrapartida, Koehler (2022) explica que a excreção urinária de cálcio aumenta, levando a hiper calciúria e formação de urólitos de oxalato de cálcio no aparelho urinário.

Tanto o ACTH quanto o cortisol induzem a ativação da enzima lipase hormônio-sensível intracelular, responsável pela transferência de ácidos graxos do tecido adiposo para a circulação. Ao alcançar o fígado, os ácidos graxos livres são convertidos em triglicerídeos ligados a lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) para serem transportados pela circulação sanguínea, causando hipertriglicemia. As partículas de VLDL possuem colesterol em sua composição, pois atuam na retirada deste componente do fígado. Sendo assim, o processo descrito para aumento dos níveis basais de triglicerídeos também leva a hipercolesterolemia e, conseqüentemente, a hiperlipidemia (NELSON, 2015). Esse quadro pode levar o animal a apresentar quadros de vômito e diarreia, xantomas cutâneos, pancreatite e até lipemia na retina. Hiperlipidemia também é um achado comum em cães obesos, mesmo quando a obesidade tem outra origem (LUDLOW, 2022).

No fígado, o cortisol induz a atuação da isoenzima da fosfatase alcalina (ALP), levando ao aumento da fosfatase alcalina na circulação. Também haverá aumento sérico de alanina aminotransferase (ALT) devido ao dano hepático provocado pelo armazenamento de glicogênio nos hepatócitos (HERRTAGE, 2011; NELSON, 2015). Os glicocorticóides ainda atuam na resposta inflamatória do organismo, inibindo a produção de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (KLEIN, 2021).

É importante esclarecer que a fisiopatologia da doença não é sempre a única explicação para o ganho de peso, podendo apenas favorecer o desenvolvimento da obesidade advindo de outras causas, como manejo nutricional inadequado e falta de atividade física. A obesidade é um problema bem mais comum em cães do que o hiperadrenocorticismismo (GILOR, 2011).

Diagnóstico

Gilor (2011) observa que os sintomas podem direcionar a suspeita clínica para hiperadrenocorticismismo, mas não podem ser usados para fechar o diagnóstico. Cães com hiperadrenocorticismismo apresentam polidipsia e poliúria, porém esses sintomas começam de forma progressiva e frequentemente passam despercebidos pelos proprietários. A polifagia é comum, mas nem sempre está presente nesses animais. A letargia é um sintoma comum em pacientes obesos, mesmo que por causas não relacionadas ao hiperadrenocorticismismo.

Segundo Peterson (2007) e Klein (2021), exames bioquímicos em pacientes com hiperadrenocorticismismo costumam apresentar aumento da fosfatase alcalina, da alanina aminotransferase, do colesterol e da glicose, além de ureia diminuída. No hemograma poderá

ser encontrado indícios de regeneração eritróide e o chamado “leucograma de estresse” (eosinopenia, linfopenia, leucocitose etc.). A urinálise irá revelar baixa densidade e proteinúria. Isto ocorre, explicam Pizon (2009) e Nelson (2015), pelo aumento na produção de renina e mineralocorticóides e redução das prostaglandinas responsáveis pela vasodilatação, que podem levar a perda de proteínas importantes na urina, além de estar relacionada à hipertensão comum à doença. Logo, a razão proteína/creatinina urinária tende a estar aumentada em 75% dos casos. Animais obesos, sem hiperadrenocorticismo, apresentam resposta exagerada de cortisol ao estímulo exógeno de ACTH, o que pode gerar resultados falso-positivos (GILOR, 2011).

É comum certo grau de inconstância nos níveis de ACTH e cortisol séricos, dentro da faixa de referência. Dessa forma, Nelson (2015) ressalta que exames para mensurar o nível de ACTH e cortisol basal não são adequados para realização do diagnóstico de hiperadrenocorticismo.

O teste de estimulação com ACTH consiste em avaliar a sensibilidade das adrenais ao estímulo de ACTH, usando um composto sintético que mimetiza sua ação, a partir da mensuração basal de cortisol antes e depois do estímulo. Desta forma, pode ser usado para diferenciar o hiperadrenocorticismo iatrogênico do espontâneo, visto que no iatrogênico as adrenais estão atrofiadas e não responderão ao estímulo. Também pode ser usado para monitorar o tratamento medicamentoso da doença, conforme apontam Peterson (2007) e Nelson (2015). O teste de supressão com baixa dose de dexametasona tem como objetivo bloquear a secreção de ACTH pela adeno-hipófise, causando queda no nível basal de cortisol. Em cães PDH, a dexametasona não será capaz de exercer totalmente feedback negativo na hipófise, resultando em uma variação na concentração sanguínea de cortisol por até 8 horas. Em cães ATH, não haverá diminuição da concentração sérica de cortisol em nenhum momento da coleta, explica Nelson (2015). O teste de supressão com baixa dose de dexametasona detecta pacientes com hiperadrenocorticismo em 60% dos casos (ZEUGSWETTER, 2020).

Bruyette (2001) descreva que exames de imagem também podem auxiliar no diagnóstico da doença, como radiografia e ultrassonografia abdominal, ressonância magnética ou tomografia computadorizada abdominal ou cerebral. Esses exames podem ajudar a determinar a origem da doença - glândulas adrenais ou pituitárias - e o tipo de tumor - maligno ou benigno. A radiografia pode indicar calcinose cutânea, mineralização brônquica, osteopenia, traços de mineralização na pelve renal e na aorta, além de obesidade por formação de depósito de gordura no abdômen. Também é possível encontrar mineralização em tumores nas glândulas adrenais e, embora isso não defina o tipo de tumor, frequentemente é encontrado em tumores malignos.

A radiografia e a ultrassonografia irão apontar hepatomegalia. Além disso, a ultrassonografia poderá detectar possíveis metástases de carcinomas adrenais, que geralmente ocorrem no fígado, pulmão e rim, apesar de não definir se esses tumores são ou não funcionais, segundo Peterson (2007). Para tanto, é possível realizar um exame citológico a partir da punção tumoral, durante o exame ultrassonográfico. As células de um adenoma adrenocortical são parecidas com células secretoras normais. Os núcleos celulares são redondos e de aspecto homogêneo. Poderão ser vistas áreas de hematopoiese e deposição de gordura e minerais. Já no caso de adenocarcinomas adrenais, as células podem ser mais pleomórficas, com núcleos de tamanhos distintos, podendo haver células multinucleadas. Adenocarcinomas frequentemente invadem tecidos adjacentes (RASKIN et al., 2009).

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são opções mais caras e exigem o uso de anestesia geral para serem realizadas, entretanto são exames de grande precisão em apontar a localização e tamanho do tumor, assim como metástases, diferenciando um tumor unilateral de um aumento bilateral das adrenais. Porém, Peterson (2007) e Corgozinho (2010) acreditam que o melhor uso dessas técnicas é feito para identificar tumores pituitários, principalmente a ressonância magnética, que permite a visualização de tumores menores, mensurando o tamanho assim como uma possível compressão de estruturas próximas.

Tratamento

É possível estimular a atrofia da adeno-hipófise com o uso de pasireotido, substância análoga a somatostatina. Esse composto irá se ligar aos receptores da somatostatina, geralmente presente nos corticotróficos excretados de neoplasias, inibindo a liberação de ACTH, estabelece Zachary (2018). A radioterapia também é uma opção para diminuição do tumor e pode ser recomendada em caso de sintomas neurológicos, aumentando o tempo de sobrevida de 10 a 20 meses em animais que já manifestam sinais neurológicos, descreve Nelson (2015).

Em casos de tumor na adrenal, é possível que este seja removido cirurgicamente. Neste caso, é importante considerar a necessidade de suplementação com glicocorticóides, visto que a glândula adrenal sem tumor pode ter sofrido atrofia por falta de estímulo de ACTH. Entretanto, esta técnica envolve muitos riscos durante e após a cirurgia, devendo ser analisada com cautela antes de ser recomendada (RASKIN et al., 2009; PETERSON, 2007).

Todos os tratamentos medicamentosos para hiperadrenocorticismos podem ser usados nos casos em que a doença é dependente da hipófise, mas nem todos serão eficazes em casos de

dependência da adrenal, o que justifica a necessidade da diferenciação da origem da doença. Nelson (2015) afirma que medicamentos como Mitotano, Trilostano e Cetoconazol, irão inibir a síntese de cortisol, sendo efetivos para qualquer que seja a origem da doença. O tratamento com Deprenil causará aumento da dopamina no sistema nervoso central, inibindo a síntese do hormônio liberador de corticotropina e ACTH, sendo mais efetivo se a origem da doença não for relacionada à um tumor hipofisário, apesar do animal apresentar melhora na disposição independente da cauda hipofisária.

IMPACTO DA OBESIDADE EM OUTROS SISTEMAS

O excesso de peso advindo da obesidade causa impacto no sistema locomotor, como afrouxamento dos ligamentos articulares. Como consequência, o animal pode apresentar claudicação, dor e se tornar resistente aos exercícios físicos, dificultando a perda de peso e aumentando o balanço energético positivo, como descrevem Guimarães (2006) e Nelson (2015). Animais obesos necessitam de tratamentos para osteoartrite mais cedo que animais com peso normal. Hand (2022) afirma que isto acontece não só pelo maior estresse articular causado pelo sobrepeso, mas também pela maior produção de substâncias pró inflamatórias pelo tecido adiposo aumentado.

Como o hiperadrenocorticismismo pode ser a causa primária da obesidade, também pode levar ao desenvolvimento de diabetes melito. Isto ocorre não só pela patogenia da doença, mas também pela formação do sobrepeso, ou seja, qualquer que seja a causa, a obesidade é um fator de risco para desenvolvimento de diabetes melito. Guimarães (2006) explica que a obesidade e o hiperadrenocorticismismo interferem no equilíbrio fisiológico entre a insulina e a glicose, pois apesar do estímulo para produção de insulina, as células dos outros tecidos se tornam insensíveis à atuação desta.

No hiperadrenocorticismismo, a alta taxa de glicocorticóides circulante inibe a função do hipotálamo e da adeno-hipófise, diminuindo a síntese do hormônio estimulante da tireoide (TSH), podendo resultar em hipotireoidismo secundário, de acordo com Pizon (2009). A falta do TSH causa atrofia da glândula tireoide por falta de estímulo. A obesidade também afeta o funcionamento do T4, hormônio tireoidiano tetraiodotironina. Além disso, Klein (2021) explica que a existência simultânea de hiperadrenocorticismismo e diabetes melito, ou outras doenças sistêmicas levam a síndrome do doente eutireoideo, que diminui o nível sérico basal total de tiroxina (TT4).

Animais com hiperadrenocorticismo podem desenvolver hipercoagulabilidade com formação de trombo nos vasos pulmonares, acentuando o desconforto respiratório que pode surgir em consequência da obesidade. O cortisol leva à liberação de substâncias que impedem a atuação do plasminogênio, impedindo que essa pró-enzima seja convertida em plasmina e exerça seu papel proteolítico em coágulos de fibrina. Além disso, as concentrações de antitrombina no sangue diminuem. Assim, esses agregados fibrinosos se formam e se acumulam nos pulmões, rins, sistema nervoso e coração, descrevem Nelson (2015) e Ribeiro (2015).

Conforme explicam Corgozinho (2010) e Nelson (2015), no hiperadrenocorticismo, o crescimento excessivo do tumor hipofisário pode causar compressão de estruturas adjacentes, provocando o surgimento de sintomas neurológicos, como inapetência, pressionar a cabeça contra parede, andar em círculos e problemas comportamentais. O avançar do crescimento tumoral pode atingir o sistema nervoso autônomo, impedindo o organismo de regular funções fisiológicas normais.

Raskin et al. (2009) e Nelson (2015) ressaltam a importância de que cães diagnosticados com hiperadrenocorticismo façam exames de urinálise, acompanhado de avaliação microscópica do sedimento urinário e cultura bacteriana da urina, pois as cistites bacterianas são comuns nesses pacientes, mesmo quando não apresentam sinais clínicos. A bacteriúria subclínica pode ser difícil de diagnosticar, mas é comum em animais com endocrinopatias. Entretanto, a infecção do trato urinário também pode apresentar sintomas e ocorrer de forma recorrente nesses animais, predispondo a ascensão da infecção para além da vesícula urinária (NELSON, 2015). Em relação à obesidade, o trato urinário é afetado pelo risco aumentado da produção de cálculos urinários (HAND, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estabelecer uma boa comunicação com os proprietários de animais obesos é fundamental para os médicos veterinários que queiram intervir no curso da obesidade canina. Irá refletir na conquista da confiança do tutor, tanto para implementação de um plano de perda de peso, como para alcançar a sinceridade do tutor em relação ao histórico alimentar dos animais. Isto irá auxiliar também na descoberta da origem deste sobrepeso. O veterinário poderá investigar a presença de sintomas concomitantes ao ganho de peso, como polidipsia e poliúria, comum em doenças endócrinas, e descobrir se há alguma delas envolvida no quadro clínico do animal. Sendo assim, evitar gerar culpa nos proprietários irá refletir em maior aceitação ao tratamento,

assim como não atuar de forma autoritária e apresentar opções conforme as limitações apresentadas.

O hiperadrenocorticismo é uma doença complexa do sistema endócrino metabólico e de relativa dificuldade no diagnóstico. Uma consequência desta patologia é o desenvolvimento de obesidade canina. A obesidade e o hiperadrenocorticismo estão relacionados de forma que, além de um ser consequência do outro, apresentam consequências em comum em outros sistemas que, por vezes, são exacerbados pela presença concomitante das duas doenças. O princípio do tratamento para o hiperadrenocorticismo é tratar seus sintomas, fazendo com que o estímulo para o acúmulo de sobrepeso recue, o que traz maior qualidade de vida para o animal portador desta doença. Quando a obesidade é causada por outro motivo, é possível corrigir o manejo e reparar as consequências trazidas pela condição. Em ambos os casos, encontrar a origem da doença é fundamental para seu tratamento.

REFERÊNCIAS

- APTKMANN, K.P.; SUHETT, W.G.; JUNIOR, A.F.M.; SOUZA, G.B.; TRISTÃO, A.P.P. A.; ADAMS, F.K.; AOKI, C.G.; JUNIOR, R.J.G.P. Aspectos nutricionais e ambientais da obesidade canina. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 44, n. 11, p. 2039-2044, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20130524>.
- BARTGES, J., KUSHNER, R.F., MICHEL, K.E., SALLIS, R.; DAY, M. J. One Health Solutions to Obesity in People and Their Pets. *Journal of Comparative Pathology*, v. 156, n. 4, p. 326-333, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.03.008>.
- BLANCO, C. Receptores ectópicos y anómalos en el síndrome de Cushing adrenal: implicaciones clínicas. *Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá*. Madrid, v. 50, n. 7, p. 289-296, 2003. Disponível em: [10.1016/S1575-0922\(03\)74541-0](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(03)74541-0).
- BRUYETTE, D. Diagnosis of Hyperadrenocorticism. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, 2001. Disponível em: <https://www.vin.com/doc/?id=3843804>.
- CAMPS, J. Manejo de la alimentación en los distintos estadios. *Medicine Veterinary*, v. 9, n. 5, p. 321-325, 1992.
- CARVALHO, L.A.R. Estudo comparativo entre quatro métodos de aferição de condição corporal em cães. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - *Universidade Federal de Lavras*, Lavras. Disponível em: <http://repositorio.ufla.br/jspui/handle/1/10530>.
- CORGOZINHO, K.B.; BELCHIOR, C.; SOUZA, R.C.; LEITE, J.S.; FERREIRA, A.M.R. Adenoma de hipófise em uma gata com hiperadrenocorticismo. *Acta Scientiae Veterinariae*, v. 38, n. 2, p. 205-208, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.22456/1679-9216.16636>.

- DAVISON, L.J.; HOLDER, A.; CATCHPOLE, B.; O'CALLAGHAN, C.A. The Canine POMC Gene, Obesity in Labrador Retrievers and Susceptibility to Diabetes Mellitus. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 31, n. 2, p. 343-348, 2017. Disponível em: [10.1111/jvim.14636](https://doi.org/10.1111/jvim.14636).
- DAY, J.E.L.; KERGOAT, S.; KOTRSCHAL, K. Do pets influence the quantity and choice of food offered to them by their owners: lessons from other animals and the pre-verbal human infant? *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources*, v. 4, n. 42, p. 1-12, 2009. Disponível em: [10.1079/PAVSNR20094042](https://doi.org/10.1079/PAVSNR20094042).
- GALAC, S., KARS, V. J., VOORHOUT, G., MOL, J. A. & KOOISTRA, H. S. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. *The Veterinary Journal*, v. 177, n. 1, p. 141-143, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.04.008>.
- GILOR, C.; GRAVES, T.K. Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. *Topics in Companion Animal Medicine*, v. 26, n. 2, 2011. Disponível em: [10.1053/j.tcam.2011.03.001](https://doi.org/10.1053/j.tcam.2011.03.001).
- GUIMARÃES, A.L.N.S, TUDURY, E.A. Etiologias, consequências e tratamentos de obesidade em cães e gatos – revisão. *Veterinária Notícias*, Uberlândia, v. 12, n. 1, p. 29-41, 2006. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/vetnot/article/view/18667>.
- HAND, M.S.; SCHOENHERR, W.D.; YAMKA, R.M.; TOLL, P.W. Obesity. In: HAND, M.S. *et al.* (Org.). *Small Animal Clinical Nutrition*. 5th ed. Mark Morris Institute, 2022. p. 501-542.
- HERRTAGE, E.M. Diagnosing Canine Hyperadrenocorticism. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, 2011. Disponível em: <https://www.vin.com/doc/?id=5124272>.
- KLEIN, B.G. *Cunningham: Tratado de Fisiologia Veterinária*. 6. ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional – GEN, 2021. 664 p.
- KOEHLER, A.L; OSBORNE, A.C.; LULICH, P.J. Canine Calcium Oxalate Urolithiasis: Changing Paradigms in Detection, Management and Prevention. In: HAND, M.S. *et al.* (Org.). *Small Animal Clinical Nutrition*. 5th ed. Mark Morris Institute, 2022. p. 855-870.
- LUDLOW, C.L.; FORD, R.B. Disorders of Lipid Metabolism. In: HAND, M.S. *et al.* (Org.). *Small Animal Clinical Nutrition*. 5th ed. Mark Morris Institute, 2022. p. 545-557.
- NELSON, R.W.; COUTO, C, G. *Medicina interna de pequenos animais*. 5.ed. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional - GEN, 2015. 1440 p.
- OGURA, B.A.; ALMEIDA, G.F.D; GASQUES, L.S.; ABRÃO, R.M. (2023). A pró-opiomelanocortina (POMC) e a obesidade: patogenia e perspectivas. *RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 17, n. 107, p. 267-275. 2023. Disponível em: <https://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/2226>.
- OLIVEIRA, S.C.V.; SANTOS, R.L.; SOARES, F.W.; ALMEIDA, J.W.A.; PEIXOTO, T.M.B.; CORREIA, C.P.P. Hiperinsulinismo associado a neoplasia de células beta do pâncreas. *Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública*, v. 4, n. 2, p. 185-190, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4025/revcivet.v4i2.36405>.
- PETERSON, M.E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Clinical techniques in small animal practice*, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 2-11, 2007.

- PINZON, Y.Z. Hiperadrenocorticismo em Cães: Principais Sinais Clínicos, Alterações na Patologia Clínica e Doenças Concomitantes Mais Comuns – Estudo Retrospectivo. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Análises Clínicas Veterinárias) - *Universidade Federal do Rio Grande do Sul*, Porto Alegre.
- PORSANI, M.Y.H. Obesidade canina: um estudo de prevalência no município de São Paulo - SP. 2019. Tese (Doutorado em Clínica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, *Universidade de São Paulo*, São Paulo. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/T.10.2019.tde-04072019-110719>.
- PORSANI, M.Y.H.; OLIVEIRA, V.V., OLIVEIRA, A.G, TEIXEIRA, F.A., PEDRINELLI, V., MARTINS, C.M. What do Brazilian owners know about canine obesity and what risks does this knowledge generate? *PLoS ONE*, v. 15, n. 9, 2020. Disponível em: [10.1371/journal.pone.0238771](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238771).
- RAFFAN, E., DENNIS, R.J., O'DONOVAN, C.J., BECKER, J.M., SCOTT, R.A., SMITH, S.P., WITHERS, D.J., WOOD, C.J., CONCI, E., CLEMENTS, D.N., SUMMERS, K.M., GERMAN, A.J., MELLERSH, C.S., ARENDT, M.L., IYEMERE, V.P., WITHERS, E., SODER, J., WERNERSSON, S., ANDERSSON, G., LINDBLAD-TOH, K., O'RAHAILLY, S. A Deletion in the Canine POMC Gene Is Associated with Weight and Appetite in Obesity-Prone Labrador Retriever Dogs. *Cell metabolism*, v. 23, n. 5, p. 893–900, 2016. Disponível em: [10.1016/j.cmet.2016.04.012](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.012).
- RIBEIRO, A.L. O sistema plasminogênio/plasmina na resolução da inflamação aguda. 2015 Dissertação (Mestrado em Análises Clínicas e Toxicológicas) – *Universidade Federal de Minas Gerais*, Faculdade de Farmácia, Belo Horizonte. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-ARLEUM>.
- RASKIN, R.E.; MEYER, D. *Canine and Feline Cytology: A Color Atlas and Interpretation Guide*. 2. ed. W.B. Saunders Company, 2009. 450 p.
- SANTOS, A.F.S. Terapia do diabetes mellitus em cães. 2011. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - *Universidade Estadual Paulista*, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu.
- SANTOS, M.O.; SOUZA, J.B. Comida como afeto, conforto e refúgio: entendendo o ato de comer em tempos de pandemia. *Revista de Alimentação e Cultura das Américas*, v.2, n. 2, p. 135–150, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.35953/raca.v2i2.42>.
- SHERPHERD, M. Canine and Feline Obesity Management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Virginia, v.51, n.3, p. 653-667, 2021. Disponível em: [10.1016/j.cvsm.2021.01.005](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.01.005).
- SUAREZ, L.; CASTANO, B.I.; PENA, R.C.; ALONSO, M.J.A.; CORBERA, J.A. Is Dog Owner Obesity a Risk Factor for Canine Obesity? A “One-Health” Study on Human–Animal Interaction in a Region with a High Prevalence of Obesity. *Veterinary Sciences*, v. 9, n. 5, 243, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vetsci9050243>.
- TATIBANA, L.S.; COSTA-VAL, A.P. Relação homem-animal de companhia e o papel do médico veterinário. *Revista Veterinária e Zootecnia em Minas*, v.8, n. 3, p. 12-18, 2009.
- ZACHARY, J.F. *Bases da Patologia em Veterinária*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. 1321 p.