

Hipoadrenocorticism em cães
(*Hipoadrenocorticism in dogs*)COSTA, Paula Priscila Correia^{1*}; D'ALENCAR, Maira Pereira²; TELLES, Carlos Henrique Andrade³, SANTOS, Lúcia de Fátima Lopes⁴^{1*}Docente em Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Ceará – UECE²Médica Veterinária autônoma. E-mail: vet.maira@gmail.com³Médico Veterinário autônomo. E-mail: henriquetesvet@gmail.com⁴Docente em Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Ceará – UECE. E-mail: lucia.santos@uece.br*Autor para correspondência: paulapricilamv@yahoo.com.br

Artigo enviado em 29/10/2016, aceito para publicação em 24/03/2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v3i2.34076>**RESUMO**

O hipoadrenocorticism é uma endocrinopatia incomum de difícil diagnóstico em cães, já que os sinais clínicos são bastante variáveis e assemelham-se a outras doenças comuns da clínica médica de pequenos animais. Normalmente acomete animais jovens ou de meia-idade, sendo que as raças mais predispostas ao surgimento da enfermidade incluem: Poodle, Springer Spaniel, Rottweiler, Dogue Alemão e West Highland Terrier. O diagnóstico é confirmado pela escolha correta dos testes hormonais. Ele deve ser realizado o mais rápido possível já que animais em crise podem ir à óbito dentro de algumas horas.

Palavras chave: hipoadrenocorticism; Síndrome de Addison; mineralocorticoides

ABSTRACT

The hypoadrenocorticism is a rare endocrine disease difficult to diagnose in dogs, since the clinical signs are quite variable and resemble other common diseases of internal medicine of small animals. Usually affects young or middle-aged animals, and the most breeds predisposed to the appearance of the disease include: Poodle, Springer Spaniel, Rottweiler, Great Dane and West Highland Terrier. The diagnosis is confirmed by the correct choice of hormone testing. It should be done as soon as possible since animals crisis can go to death within a few hours.

Key words: hypoadrenocorticism; Addison's syndrome; mineralocorticoid

INTRODUÇÃO

Nos mamíferos, as adrenais são estruturas bilaterais de localização craniomedial aos rins (MEIJ; MOL, 2008). São glândulas endócrinas divididas em glândula externa (córtex) e a glândula interna (medula). A medula secreta adrenalina e noradrenalina em resposta a estimulação simpática. O córtex adrenal secreta um grupo de hormônios chamados de corticosteróides (mineralocorticoides e glicocorticoides) e também hormônios sexuais (esteróides androgênicos) (OLIVEIRA, 2004).

O córtex é composto por três zonas. A primeira, mais externa, intitula-se zona glomerulosa. Esta seção secreta o mineralocorticóide aldosterona, cuja função é regular o sódio e potássio no organismo, desempenhando um papel fundamental na manutenção

da pressão sanguínea. Para Church (2004), sua secreção é estimulada através da ativação do sistema renina-angiotensina e através de elevações na concentração plasmática de potássio que atuam diretamente sobre a zona glomerulosa.

A zona fasciculata, compreende cerca de 70% do córtex e é composta por células que contêm abundantes lipídios citoplasmáticos e hormônios glicocorticoides (HAROLD, 2008). As ações dos glicocorticoides no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios resultam numa diminuição da utilização de glicose e numa tendência a hiperglicemia. Além disso, eles promovem uma diminuição da lipogênese e aumento da lipólise no tecido adiposo, o que resulta em liberação de glicerol e de ácidos graxos livres (HAROLD, 2008). Outra propriedade é o efeito anti-inflamatório. Estes hormônios estabilizam as

membranas lisossômicas, diminuem a síntese de colágeno, aumentam a degradação de colágeno e inibem a proliferação de fibroblastos (REIS, 2009). Também estão associados a depressão mental quando insuficientes, mas o quadro pode ser revertido e o paciente tornar-se eufórico caso seja administrado algum glicocorticoide. Têm efeito antialérgico, prevenindo liberação de histamina associada à reação de hipersensibilidade do tipo I. Esta zona produz andrógenos como a androstenediona e também glicocorticoide. Funciona junto com a zona glomerular em uma só unidade. (RIJINBERK, 2010).

A medula adrenal sintetiza catecolaminas a partir da tirosina. A principal catecolamina sintetizada pela medula adrenal é a adrenalina. As ações primárias das catecolaminas são exercidas sobre o metabolismo, especialmente efeitos que aumentam a concentração de glicose, portanto, os principais fatores que estimulam a secreção de catecolaminas são hipoglicemia e condições que produzem estresse (CUNNINGHAM, 2004).

DESENVOLVIMENTO

Etiologia

Segundo (NELSON e COUTO, 2009), o hipoadrenocorticismismo (HpoAC) primário é geralmente classificado como idiopático pois a causa da doença não é óbvia e a necropsia se realiza anos após o estabelecimento do diagnóstico. Pode ser de origem iatrogênica, resultado da terapia do hiperadrenocorticismismo com mitotano, em cães, uma vez que as concentrações de mineralocorticoides permanecem normais na maioria dos cães, e a deficiência de glicocorticoides frequentemente é transitória (semanas a meses). No entanto pode ocorrer hipoadrenocorticismismo primário de forma permanente (BIRCHARD; SHERDING, 2008). Outras causas de insuficiência primária do córtex adrenal incluem doenças granulomatosas como a histoplasmose e a blastomicose, enfartes hemorrágicos, por exemplo, secundários a traumatismos ou às coagulopatias,

neoplasia, amiloidose e ainda a remoção cirúrgica de ambas as glândulas (MENDES, 2013). Naturalmente pode ocorrer o hipoadrenocorticismismo secundário à insuficiente produção de ACTH pela hipófise. Klein e Peterson (2010) citam que a falta de ACTH leva à atrofia severa da zona fasciculada adrenal e da zona reticular, mas mantém a zona glomerular intacta. Outras causas, menos comuns, também podem desenvolver o hipoadrenocorticismismo secundário, tais como traumatismo cerebral grave, neoplasias e a hipofisectomia.

Fisiopatologia

Na insuficiência adrenocortical primária, a ausência da secreção da aldosterona resulta em deficiência na conservação renal de sódio, cloreto e na excreção de potássio, gerando o desenvolvimento de hiponatremia, hipercalemia e hipocloremia. A incapacidade de reter sódio e o cloreto provoca redução do volume extracelular, evoluindo para o desenvolvimento progressivo de hipovolemia, hipotensão, redução do débito cardíaco, e da perfusão renal, com isso diminui a filtração glomerular e ocorre azotemia pré-renal, em decorrência do choque (SILVA *et al*, 2011). Urina diluída na presença de azotemia e hipercalemia pode facilmente ser confundida com insuficiência renal aguda (CUNNINGHAM, 2004). Uma deficiência em cortisol está consequentemente associada a uma diminuição da pressão sanguínea, uma perda do volume intravascular como consequência do aumento da permeabilidade vascular e uma hipoglicemia atribuída à diminuição da gliconeogênese. A hipocortisolemia pode, pois, potencializar a ulceração e hemorragia da mucosa gastrointestinal, em resultado da interferência com a integridade vascular atrás descrita (GAYDOS e DeCLUE, 2008). Além de do que, o cortisol, tem um importante papel na hiponatremia, o que é explicado em parte pelos seus efeitos inibitórios sobre a liberação da vasopressina (hormônio anti-diurético),

com consequente diminuição da concentração de Na^+ (BOYSEN, 2008).

Sinais clínicos

Hipopadrenocorticismo é tipicamente uma doença de cadelas consideradas jovens ou de meia-idade, com uma idade média de 4 a 6 anos. Cães com deficiência de glicocorticoide, tendem a ser diagnosticados mais tardiamente do que cães com deficiência de mineralocorticoide e glicocorticoide (NELSO e COUTO, 2009). Algumas das raças mais predispostas incluem Dogue Alemão, Poodles, West Highland White Terrier, Cão d'água Português, Collies, Rottweilers, Springer Spaniels (KLEIN e PETERSON, 2010).

A doença tem uma baixa incidência, em torno de 0,36% a 0,5% (MENDES, 2013). No hipoadrenocorticismo primário, doença de Addison, não se observam sinais patognomônicos. Cerca de 25 a 43% dos casos o animal apresenta história de doença episódica, frequentemente sem que o dono se sinta alertado para esse fato (KLEIN e PETERSON, 2010). Constantemente os proprietários descrevem episódios de doença gastrointestinal recorrente, a qual responde a fluidoterapia e corticoterapia. No entanto, muitas vezes os donos não sabem precisar quando iniciou os sinais, na medida em que é uma situação insidiosa e discreta, com um decurso inconsistente, na qual existem períodos de melhorias que se intercalam com períodos críticos (MENDES, 2013).

Na doença de Addison, a maioria das manifestações clínicas é atribuída à deficiência de aldosterona e cortisol. Na insuficiência adrenal secundária, a deficiência na secreção do ACTH resulta, na maioria das vezes, apenas em inadequada produção de glicocorticoide, sem alterar a produção de mineralocorticoide (KINTZER e PETERSON, 1997). Os sinais clínicos observados durante o exame físico variam consoante o grau de doença do animal (MENDES, 2013). Anorexia, vômitos, letargia/depressão, fraqueza, perda de peso, diarreia e

agitação ou tremores são comuns; poliúria, polidipsia e dor abdominal também pode ser observada. Todos estes sinais clínicos podem ser causados por deficiência de glicocorticoides sozinho; no entanto, quando a deficiência mineralocorticoide também está presente, poliúria, polidipsia, choque hipovolêmico, colapso, e desidratação são mais proeminentes e os sinais clínicos tendem a ser mais graves (ETTINGER e FELDMAN, 2010). Os rins não secretam quantidades apropriadas de potássio, o que leva a hipercalemia (BRETON, 2013). Hipercalemia grave pode resultar em bradicardia e um ritmo cardíaco irregular com mudanças no eletrocardiograma (ECG). Alguns cães desenvolvem uma bradicardia pronunciada (taxa ≤ 50 bpm) que predispõe à fraqueza ou colapso circulatório em pequenos esforços. (BRUYETTE, 2013). O quadro agudo da doença é frequentemente iniciado por algum fator de estresse, que pode ser algo simples como uma viagem ou uma alteração de rotina (KLEIN e PETERSON, 2010).

Pacientes que apresentam comprometimento gastrointestinal, renal e neurológico, (MOONEY e PETERSON, 2004) deve-se levar em consideração o diagnóstico diferencial de outras doenças que acometam tais sistemas, como por exemplo as doenças infecciosas.

Diagnóstico

A suspeita clínica começa a ser estabelecida pela junção do histórico e sinais clínicos, associados a dados do hemograma, da bioquímica sérica, anormalidades eletrolíticas, exames de imagem e eletrocardiografia. Uma vez suspeitado, o diagnóstico definitivo se confirma pelo teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) (PARRY, 2013).

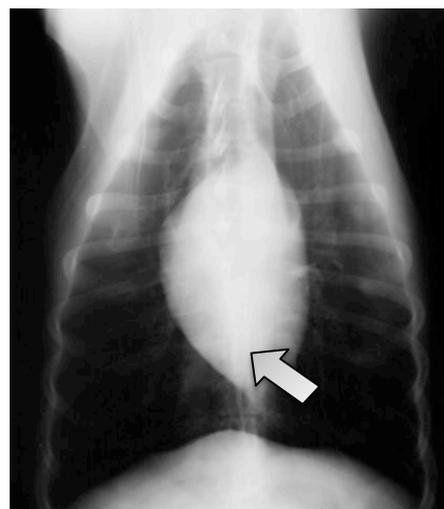
Os achados hematológicos incluem a presença de anemia normocítica normocrômica arregenerativa (que pode ser mascarada pela desidratação), linfocitose (em até 10% dos casos) e eosinofilia (20% dos pacientes) (DAMINET, 2008; AVERY, 2007). O

Rev. Ciên. Vet. Saúde Públ., v. 3, n. 2, p. 125-131, 2016

clínico deve suspeitar de hipoadrenocorticismo se a contagem de células brancas não revelar um leucograma de estresse, esperado em casos de estresse e doenças crônicas (DAMINET, 2008).

Uma redução na secreção de aldosterona, o principal mineralocorticoide, resulta em alterações marcantes nos níveis séricos de potássio, sódio e cloro. A excreção renal de potássio é reduzida, o que resulta em progressivo aumento nos níveis séricos de potássio, e uma quantidade menor de sódio e cloro é reabsorvida pelos túbulos renais, o que leva ao declínio dos seus níveis sanguíneos (HAROLD, 2008). Segundo Nelson e Couto (2009) as concentrações séricas de sódio podem variar de normal a tão baixo quanto 105 mEq / L (média de 128 mEq / L), e concentrações de potássio no soro variam entre normal e maior do que 10 mEq / L (média de 7,2 mEq / L). A relação sódio: potássio reflete mudanças nessas concentrações de eletrólitos no soro e tem sido frequentemente utilizada como uma ferramenta de diagnóstico para identificar insuficiência adrenal. A taxa normal varia entre 27:1 e 40:1. Os valores são muitas vezes inferiores a 27 e pode ser inferior a 20 em animais com insuficiência adrenal primária. Uma produção diminuída de glicocorticoides resulta em vários distúrbios funcionais característicos. Gliconeogênese diminuída e aumento da sensibilidade à insulina contribuem para o desenvolvimento de uma hipoglicemia moderada (HAROLD, 2008).

Devido a hipovolemia, são comuns os achados radiográficos incluem microcardia (Figura 1), estreitamento da veia cava caudal, baixa perfusão dos campos pulmonares e fígado diminuído. Enquanto que na ultrassonografia revela redução significativa no comprimento e na espessura das adrenais (MAUREN *et al.*, 2007).



(ETTINGER e FELDMAN, 2010)

Figura 1 – Radiografia ventrodorsal torácica demonstrando microcardia em Dogue Alemão de 5 anos de idade com hipoadrenocorticismo. **Figura 1** – Radiografia ventrodorsal torácica demonstrando microcardia em Dogue Alemão de 5 anos de idade com hipoadrenocorticismo

Anormalidades podem estar presentes no eletrocardiograma devido a hipercalemia, como mostra a Figura 2. Em hipercalemia leve ($> 5,5$ mEq / L), há um pico da onda T; quando os aumentos de potássio adicional ($> 6,5$ mEq / L), há um aumento da largura do complexo QRS, diminuição da amplitude do QRS, aumento da duração da onda P, e aumento do intervalo PR. Como a concentração de potássio no soro aumentar acima de 8 a 8,5 mEq / L, pode haver perda completa das ondas P e fibrilação ventricular ou assístole (ETTINGER e FELDMAN, 2010).

O teste de estímulo com ACTH avalia a capacidade de reserva das zonas fasciculada e reticular, zonas do córtex adrenal produtoras de glicocorticoides. A principal utilização do teste é para diagnosticar o hipoadrenocorticismo (PARRY, 2013). O teste é feito da seguinte forma: primeiro se obtém uma amostra sanguínea basal, em seguida administra-se 1μ de gel de ACTH/lb de peso corporal via IM e realiza-se uma segunda coleta sanguínea de 1 a 2 horas mais tarde. Os cães afetados podem apresentar níveis de cortisol baixos e ocorre uma pequena resposta à administração de ACTH (HAROLD, 2008).

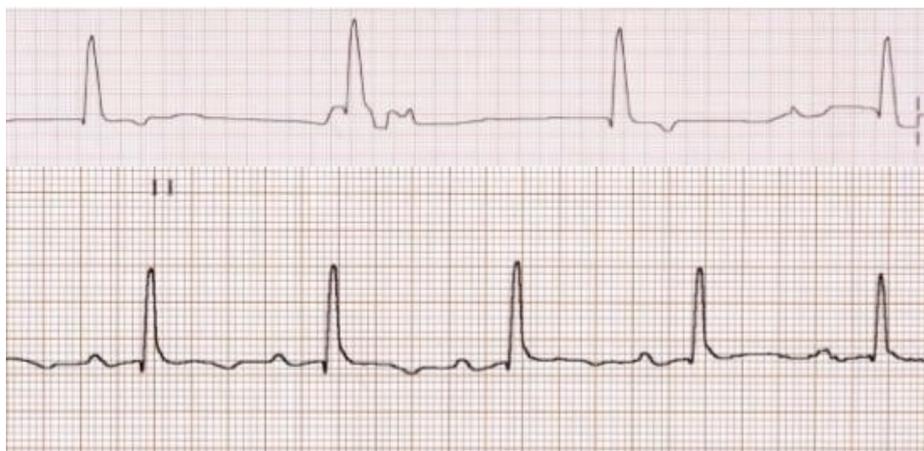


Figura 2 – Eletrocardiograma demonstrando mudanças esperadas com hipercalemia moderada (ETTINGER e FELDMAN, 2010)

Tratamento

O tratamento da crise adissoniana, estado repentino e emergencial causado pela insuficiência adrenocortical, é direcionado para o controle da hipotensão, hipovolemia, desequilíbrios eletrolíticos e acidose metabólica, melhora da integridade vascular e fornecimento de uma fonte imediata de glicocorticoides (NELSON e COUTO, 2009).

Para correção da hipovolemia, hiponatremia utiliza-se solução de NaCl 0,9%, na dose de 60 a 80 mL/Kg/h, intravenoso (IV), durante as primeiras uma a 2 horas; em seguida reduz-se gradativamente a taxa de infusão para suprir a necessidade de manutenção, dependendo da resposta do paciente. É importante monitorar a produção de urina. Se necessário, administra-se coloide para tratar a hipovolemia e a hipotensão (BIRCHARD e SHERDING, 2009). A hipercalemia muitas vezes é resolvida por fluidoterapia com solução de NaCl 0,9%, uma vez que, dilui o potássio no meio extracelular, aumenta a taxa de filtração glomerular e consequente excreção urinária (MENDES, 2013). Embora a fluidoterapia sozinha geralmente resulte em uma redução acentuada nas concentrações de potássio, restauração da perfusão renal e correção da acidose circulante, deve ser complementada por tratamento com um agente

parenteral glicocorticoide e mineralocorticoide (MOONEY e PETERSON, 2004).

Nos casos de hipoglicemia, tratá-la mediante aplicação intravenosa lenta, na forma de bolus de 1,5mL de dextrose 50%/kg; se necessário, adicione dextrose 2,5 a 5% ao fluido IV (BIRCHARD e SHERDING, 2009).

Suplementação de glicocorticoides é de grande importância durante insuficiência adrenocortical aguda. Durante a crise, auxiliam na melhoria da integridade vascular, integridade gastrointestinal, manutenção da pressão arterial, e ajuda a melhorar o volume circulante.

O teste de estimulação ACTH deve ser concluído antes de dar glicocorticoides, pois podem confundir os resultados do teste. Se isso não for possível, o uso de fosfato sódico de dexametasona é recomendado na dose de 0,5 a 4 mg/kg, IV. Outras escolhas de glicocorticoides incluem succinato de sódio de prednisolona na dose de 15 a 20 mg/kg, IV, ao longo de 2 a 4 minutos, ou succinato sódico de hidrocortisona na dose de 0,3 mg/kg/h, IV. A hidrocortisona pode também ser administrado como uma inicial de 5 mg/kg de bolus IV ao longo de 5 min, seguido por 1 mg/kg IV, a cada 6 h. Tanto a prednisolona como a hidrocortisona interferem nos resultados de estimulação ACTH e não devem ser

dados até que o teste de estimulação do ACTH for concluído (KLEIN e PETERSON, 2010).

Para terapia de manutenção a longo prazo, o acetato de fludrocortisona mineralocorticoide, por VO, é administrado na dose de 0,1 a 0,5mg/dia, dependendo do tamanho do cão. Eletrólitos séricos deverão ser monitorados semanalmente até que a dose adequada seja determinada. Comprimidos de sal (NaCl) (1 a 5g) deverão ser dados 1 vez por dia. Alguns cães requerem também tratamento oral com glicocorticoide diariamente, até o animal mostrar uma aparência melhor. A dose de acetato de cortisona é 1 a 2mg/kg de peso corporal e de prednisolona, 0,2 a 0,4mg/kg. Cães com hipoadrenocorticismo crônico devem ser reexaminados a cada 3 a 6 meses (HAROLD, 2008).

Prognóstico

O prognóstico para animais com hipoadrenocorticismo em tratamento de manutenção é excelente, exceto aqueles cuja etiologia é neoplásica (MENDES, 2013). Ambos os protocolos de tratamentos existentes, instituídos tanto para o hipoadrenocorticismo primário quanto para o secundário, são eficazes. Kintzer e Peterson (1997) em um estudo com 205 animais, dentre eles pacientes portadores de hipoadrenocorticismo primário e secundário, observaram que os animais tinham média de sobrevivência de cerca de 4 anos e 7 meses. Qualquer que seja o tratamento, o objetivo é manter o paciente estável, saudável e com os parâmetros sanguíneos dentro dos valores de referência.

CONCLUSÃO

O Hipoadrenocorticismo é uma enfermidade endócrina rara, complexa e sem sinais patognomônicos. No entanto, através de sinais clínicos compatíveis e utilização de meios diagnósticos adequados pode-se chegar ao diagnóstico de hipoadrenocorticismo. Cabe ao médico veterinário durante o exame físico levantar a suspeita da doença e escolher os exames adequados para o diagnóstico.

Quando diagnosticado, o tratamento deve ser feito de imediato possibilitando um melhor prognóstico para o paciente.

REFERÊNCIAS

- AVERY, A. C.; AVERY, P. R. Determining the significance of persistent lymphocytosis. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 37, p.267-82, 2007
- BICHARD, S. J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders Clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2008.
- BRETON, A. N.10th **Emergency & Critical Care. UK Annual Congress**. Waltham, MA USA , p. 79- 84, 2003.
- BOYSEN, S. R. Fluid and eletrolyte therapy in endocrine disorders: Diabetes mellitus and hipoadrenocorticismo. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**.v. 38, n.3,p. 699-717, 2008.
- BRUYETTE, D. **The Merck Veterinary Manual. 2013**. Disponível em: In http://www.merckmanuals.com/vet/endocrine_system/the_adrenal_glands/hypoadrenocorticismo.html. Acessado em 27 de novembro de 2014.
- DAMINET, S. **How to recognize addison's disease in dogs: "The great pretender"**. In: Proceedings of 42nd European Veterinary Conference; 2008, Amsterdam. Amsterdam: NACAM, p.104-5, 2008.
- ETTINGER, S. J; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7ª ed. V. 2; Missouri: Saunders Elsevier, p. 1562- 1576, 2010.
- GAYDOS, C. A.; DeCLUE, A. Atualização sobre o hipoadrenocorticismo. **Veterinary Medicine**, v.5, p. 30-43, 2008.
- HAROLD, E. AMSTUTZ. **Manual Merck de Veterinária**. 9ª ed. São Paulo: ROCA p. 319-321, 2008.
- KINTZER, P. P., PETERSON, M. E. Treatment and long-term follow-up of 205 dogs with Hypoadrenocorticismo, **Journal of Veterinary Internal Medicine**, n.11, p, 43-49, 1997.

- KLEIN, S. C.; PETERSON, M. E. Canine hypoadrenocorticism: Part I. **Canadian Veterinary Journal**, v. 51, p.63-69, 2010. (A)
- KLEIN, S. C.; PETERSON, M. E. Canine hypoadrenocorticism: Part II. **Canadian Veterinary Journal**, v. 51, p. 179-184, 2010. (B)
- LATHAN, P., TYLER, J. Canine hipoadrenocorticismo: Pathogenesis and clinical features. **Compendium**, p.110-119, 2005.
- MEIJ, P. B.; MOL J. A. **Clinical biochemistry of domestic animal**. 6 ed. San Diego: Academic Press, Cap 19, p. 605-622, 2008.
- MELIÁN, C. PETERSON, M. E. Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. **Journal Small Animal Pract**, v.37, n.6, p.268-275, 1996.
- MENDES, M. S. M. R. Insuficiência adrenal em cães: estudo retrospectivo de 6 casos clínicos. 2013, 71f. Dissertação de Mestrado. **Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária**, Lisboa, 2013.
- MOONEY, C.T; PETERSON, M. E. **Manual of Canine and Feline Endocrinology**. Quedgeley, Gloucester: BSAVA, 2004.
- MOONEY C. T. Addison's disease – Is it always acute? In: **Proceedings of 32nd World Small Animal Veterinary Congress**; 2007, Sidney. Sidney: WSAVA; 2007.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Small Animal Internal Medicine**. Missouri: Mosby Elsevier, 2009.
- OLIVEIRA, S. T.; Transtornos dos hormônios adrenais em cães. Seminário apresentado na matéria de Bioquímica do Tecido Animal no curso de **Pós-graduação em ciências veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. 2004.
- PARRY, N. M. A. Diagnoses of hypoadrenocorticismo in dogs. **Companion Animal**, v. 18, p. 42-46, 2013.
- KLEIN, S. C.; PETERSON, M. E. Canine hypoadrenocorticism: Part II. **Canadian Veterinary Journal**, v. 51, p. 179-184, 2010.
- REUSCH, C. E. Hypoadrenocorticism In S.J. FELDMAN, S. J.; ETTINGER. E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. St. Louis, Missouri; Elsevier Saunders, pp.1488-1499, 2005.
- RIJINBERK, A. **Endocrinologia clínica de perros y gatos**. Temis Medical, 2010, 256p.