

**Hiperadrenocorticismo Em Cães - Revisão de Literatura***(Hyperadrenocorticism In Dogs – Literature Review)*

BENEDITO, Geovanna Santana<sup>1\*</sup>; ROSSI, Eduardo Morro<sup>2</sup>, BUENO DE CAMARGO, Mauro Henrique<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual de Maringá, *Campus* regional de Umuarama-PR.

<sup>2</sup>Médico Veterinário Autônomo, Maringá, Paraná

<sup>3</sup>Professor Adjunto da Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Medicina Veterinária

\* Autor para correspondência: geovanna\_gsb@hotmail.com

Artigo enviado em: 10/05/2017, aceito para publicação em 14/06/2017

DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v4i1.37156>

**RESUMO**

Hiperadrenocorticismo é uma das mais comuns endocrinopatias de cães idosos e raramente acomete gatos. Trata-se de uma enfermidade silenciosa, que causa debilidade significativa na saúde do paciente, e inicia-se com sinais inespecíficos tais como poliúria, polidipsia e polifagia. Muitas vezes pode também causar hipertensão e ser a causa base de diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva e outras enfermidades. Apesar de se tratar de uma enfermidade muito importante, algumas vezes passa despercebida por médicos veterinários. Na maioria dos casos, o tratamento clínico é relativamente simples e eficaz. O presente trabalho tem como objetivo descrever algumas características do hiperadrenocorticismo, com intuito de atualizar estudantes e médicos veterinários sobre o assunto.

**Palavras-chave:** Endocrinopatia, Síndrome de Cushing, Cortisol, Trilostano, Mitotano.

**ABSTRACT**

Hyperadrenocorticism is one of the most common endocrinopathies of senior dogs and rarely affects cats. It is a disease that causes significant weakness in the patient's health, but it is a silent disease, which begins to appear with nonspecific signs such as: polyuria, polydipsia and polyphagia. Often, it can also cause hypertension and be the underlying cause of diabetes mellitus, congestive heart failure and other diseases. Although it is a very important disease, it sometimes goes unnoticed by veterinarians, and it has a relatively simple and effective clinical treatment. The present study aims to describe some characteristics of hyperadrenocorticism, with the intention of updating students and veterinarians on the subject.

**Keywords:** Endocrinopathy, Cushing's Syndrome, Cortisol, Trilostane, Mitotane.

**INTRODUÇÃO**

O Hiperadrenocorticismo (HAC), conhecido também como Síndrome de Cushing, é associado à produção ou administração excessiva de glicocorticoides e é uma das mais comuns endocrinopatias diagnosticadas em cães, e rara em gatos (HERRTAGE, 2004).

A Síndrome de Cushing foi referida ao Dr. Harvey Cushing, um neurocirurgião que, em 1932, descreveu a síndrome em humanos que

apresentavam sintomas e sinais clínicos semelhantes aos sinais de alta concentração crônica de cortisol sérico (FELDMAN, 2004), que é o principal glicocorticoide liberado pelas glândulas adrenais (KOOISTRA e RIJNBEEK, 2010).

O HAC acomete principalmente cães de meia idade a idosos. Considera-se que quase todos os cães com a doença tenham mais de seis anos de idade, sendo que mais de 75% destes têm mais de nove anos de idade, com idade média de 11,4 anos

(FELDMAN, 2004). Assim, o HAC é uma das mais frequentes endocrinopatias de cães idosos (BAPTISTA, 2012).

Segundo Nelson e Couto (2010) e Feldman (2004), o HAC é classificado como sendo dependente da hipófise (pituitária) (HDP), dependente da adrenal (HDA) ou iatrogênico.

Além da etiologia, outro ponto importante desta afecção são as complicações que podem ser causadas pelo HAC, tais como: hipertensão sistêmica, pielonefrite, cálculos vesicais, nefropatias, insuficiência cardíaca congestiva, pancreatite, diabetes melito, tromboembolismo pulmonar e a síndrome do macrotumor hipofisário (FELDMAN, 2004; NELSON e COUTO, 2010).

O presente trabalho tem como objetivo descrever algumas características do hiperadrenocorticismo, com intuito de atualizar estudantes e médicos veterinários sobre o assunto.

## DESENVOLVIMENTO

### FISIOLOGIA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

A liberação de glicocorticoides é controlada quase inteiramente pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) secretado pela hipófise anterior que, por sua vez, é regulada pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH) do hipotálamo (HERRTAGE, 2009).

O hipotálamo exerce controle sobre o ACTH estimulando a hipófise a produzi-lo, através do CRH, de modo pulsátil. O ACTH estimula o córtex da glândula adrenal a secretar glicocorticoides, mineralocorticoides e esteroides andrógenos, sendo a função primária a estimulação da secreção de glicocorticoides (FELDMAN, 2004).

O *feedback* (retroalimentação) negativo ocorre através da alta concentração de cortisol e

glicocorticoides sintéticos sobre a secreção de ACTH, agindo no hipotálamo e na hipófise de duas maneiras: através do “*Fast Feedback*” (retroalimentação rápida), que é sensível à velocidade de mudança de concentração de cortisol, e o “*Slow Feedback*” (retroalimentação lenta), que é sensível à concentração absoluta de cortisol. Esta forma de “*Slow Feedback*” é provada pelo teste de supressão com dexametasona (FELDMAN, 2004).

Muitos tipos de estresse estimulam a secreção de ACTH, anulando as flutuações diárias normais do organismo. Alterações físicas, emocionais e químicas, como a dor, o trauma, a hipóxia, a hipoglicemia aguda, a exposição ao frio e as cirurgias têm demonstrado que estimulam a secreção de ACTH e cortisol (FELDMAN, 2004).

O cortisol apresenta diversos efeitos no organismo, mais do que qualquer outro hormônio (HERRTAGE, 2009). Os glicocorticoides estimulam a gliconeogênese no fígado e diminuem a taxa de utilização da glicose pelas células e, conseqüentemente, promovem aumento nos níveis glicêmicos do organismo. Também promovem o catabolismo proteico e estimulam a lipólise no tecido adiposo. Os mineralocorticoides, representados pela aldosterona, possuem efeito sobre a reabsorção tubular do sódio e a secreção tubular de potássio (NELSON e COUTO, 2010). Os esteroides andrógenos são responsáveis pelo desenvolvimento dos órgãos sexuais e por sua maturação, e também inibem a mitose epidérmica, diminuem a produção de melanina e aumentam o número de glândulas sebáceas (NELSON, 1995).

Segundo Feldman (2004) a ação da liberação de ACTH sobre o córtex da adrenal leva a rápida síntese e secreção de glicocorticoides. A estimulação crônica leva à hiperplasia e hipertrofia adrenocortical. Já a deficiência de ACTH leva a diminuição da esteroidogênese, sendo acompanhada pela atrofia adrenocortical.

## ETIOLOGIA

O HDP é a causa mais comum de HAC espontâneo, encontrado em aproximadamente 80% a 85% dos casos. Praticamente 100% dos animais que possuem a Síndrome de Cushing espontânea dependente da hipófise têm tumor hipofisário (FELDMAN, 2004; GALAC *et al.*, 2005). Adenoma de *pars distalis* é o achado histológico mais comum, tendo uma porcentagem menor de cães diagnosticados com adenoma de *pars intermedia* e apenas alguns cães diagnosticados com carcinoma de hipófise funcional (NELSON e COUTO, 2014). O excesso da secreção de ACTH causa hiperplasia bilateral adrenocortical e excesso de secreção de cortisol pela zona fasciculada do córtex da adrenal. Ocorre falha no “*feedback*” negativo normal e a inibição da secreção de ACTH pelo excesso de cortisol é perdida, persistindo a secreção de ACTH gerando um aumento ainda maior na secreção de cortisol. Como a secreção de ACTH e cortisol acontecem de modo pulsátil, é comum a concentração sérica flutuante do plasma estar dentro do intervalo de referência (NELSON e COUTO, 2014).

Os 15 a 20% restantes dos casos de HAC espontâneo são causados por tumores adrenais uni ou bilaterais. Adenomas e carcinomas adrenocorticais ocorrem com frequência semelhante (LACROIX *et al.*, 2001; GALAC *et al.*, 2008). Segundo Nelson e Couto (2014), não há nenhuma característica clínica ou bioquímica consistente para ajudar a distinguir adenomas adrenais funcionais de carcinomas adrenais, embora massas adrenocorticais grandes (> 4 cm de diâmetro) são mais propensas a serem carcinomas. Os tumores têm autonomia funcional e secretam excessos de cortisol aleatoriamente, independente do controle da hipófise. O excesso de cortisol produzido por esses tumores suprime a concentração plasmática de ACTH circulante, causando atrofia do córtex

contíguo ao tumor e da adrenal contralateral. Tumores bilaterais podem ocorrer em cães, mas são incomuns (LACROIX *et al.*, 2001; GALAC *et al.*, 2008).

Em estudo retrospectivo dos casos de adrenalectomia realizadas em um Hospital Veterinário na cidade de São Paulo, no período de 2012 a 2015, os exames histopatológicos revelaram adenoma cortical em 84,61% e adenocarcinoma em 15,39% dos casos (PACINI *et al.*, 2015).

Cães que estejam recebendo terapia com glicocorticoide cronicamente podem desenvolver todas as características clínicas típicas da condição de ocorrência natural (FELDMAN, 2004). Essa terapia geralmente é realizada na tentativa de controlar distúrbios alérgicos ou imunomediados (NELSON e COUTO, 2014), com medicamentos que são administrados de maneira injetável, oral, tópica e/ou oftálmica (FELDMAN, 2004). Como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal está normal, a administração excessiva prolongada de glicocorticoides suprime as concentrações plasmáticas circulantes de ACTH, causando atrofia adrenocortical bilateral. Nesses animais, o resultado do teste de estimulação pelo ACTH é consistente com hipoadrenocorticismo espontâneo, apesar dos sinais clínicos de HAC (NELSON e COUTO, 2014).

## SINAIS CLÍNICOS

A exposição crônica ao excesso de cortisol frequentemente resulta no desenvolvimento de uma combinação clássica de sinais clínicos drásticos e lesões. Esses sinais são insidiosos, no início, e progressivos (FELDMAN, 2004). Incluem polidipsia e poliúria, que embora tenha seu mecanismo ainda não muito bem elucidado, acredita-se que seja devido a uma diminuição da ação ou produção do hormônio antidiurético (vasopressina) por atuação do cortisol. A polidipsia é secundária a poliúria (HERRTAGE, 2011; *Rev. Ciên. Vet. Saúde Públ.*, v. 4, n. 1, p. 127-138, 2017

KOOISTRA e GALAC, 2012). Polifagia também pode estar presente devido ao efeito anti-insulínico do cortisol (HERRTAGE, 2004).

Pode ocorrer hepatomegalia, que é atribuída ao acúmulo de gorduras e carboidratos no fígado, devido ao efeito dos glicocorticóides no metabolismo lipídico e glicídico (FELDMAN, 2004). A distensão abdominal (ou obesidade) deve-se ao aumento/redistribuição do tecido adiposo a nível abdominal, à depleção da massa muscular provocada pelo aumento do catabolismo proteico e à hepatomegalia (HERRTAGE, 2011).

O animal pode apresentar respiração ofegante, fraqueza muscular e letargia, como consequência do aumento dos glicocorticóides, que inibem a síntese proteica e, ao mesmo tempo favorecem o catabolismo proteico. A letargia é provavelmente uma consequência da fraqueza e atrofia muscular (ALENZA, 2011; HERRTAGE, 2011).

Outros sinais incluem atrofia testicular, falha no ciclo estral, paralisia facial e uma rara condição de rigidez muscular denominada miotonia (FELDMAN, 2004).

A alopecia é a alteração dermatológica mais comumente encontrada em cães com HAC (BEHREND *et al.*, 2013). Possui progressão lenta, se inicia pelo tronco e posteriormente atinge os flancos, a zona perineal e o abdômen, e geralmente é bilateral e simétrica. A pelagem se torna seca e opaca (HNILICA, 2012). Ocorre falha no crescimento do pelo raspado/tosado, sem caráter pruriginoso, embora o prurido possa estar presente devido a outros fatores concomitantes (FELDMAN, 2004).

A pele se torna fina e inelástica, principalmente no abdômen ventral, que em conjunto com a distensão abdominal e com as alterações dos vasos sanguíneos, torna possível a visualização da vasculatura subcutânea

(HERRTAGE, 2011). A inibição da proliferação de fibroblastos e da síntese de colágenos faz com que a cicatrização de feridas torne-se prejudicada. Adicionalmente a imunossupressão causada pelas altas concentrações de cortisol, torna a pele mais susceptível a infecções secundárias, como a piodermite e dermatofitose (HERRTAGE, 2004). Os sinais menos comuns incluem seborreia, comedões, contusão, calcinose cutânea e hiperpigmentação da pele (FELDMAN, 2004).

A hipertensão ocorre em cerca de 59 a 86% dos cães com HAC. Os mecanismos pelos quais os glicocorticóides estão envolvidos na etiologia da hipertensão são sua atividade mineralocorticóide intrínseca; ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona; aumento da atividade inotrópica e aumento da sensibilidade vascular a vasopressores endógenos. Porém o mecanismo do desenvolvimento da hipertensão ainda não está bem elucidado, já que estudos demonstraram que as concentrações plasmáticas de aldosterona em cães com HDP foram menores que as concentrações de cães saudáveis, sugerindo que a aldosterona não esteja envolvida no mecanismo do desenvolvimento da hipertensão (REUSCH *et al.*, 2010).

Em um trabalho realizado com 22 cães com HAC, Beltrami e Balda (2015) verificaram que 50% dos cães eram hipertensos (pressão arterial sistólica > 150 mmHg), e que dos 11 hipertensos, quatro apresentavam alguma doença cardíaca concomitante.

Cerca de 10% dos pacientes com HAC desenvolvem diabetes melito, e nesses casos são observados sinais clínicos decorrentes dessa condição. O histórico de praticamente todos os cães diabéticos inclui polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso. A poliúria e polidipsia não se desenvolvem até que a hiperglicemia resulte em glicosúria, que causa diurese osmótica, resultando

nesses sinais, e que são característicos de hiperglicemia severa, superior a 180 mg/dL em cães (NELSON e COUTO, 2014).

### DIAGNÓSTICO

Os achados hematológicos mais comumente encontrados são leucograma de estresse que é caracterizado por neutrofilia, linfopenia, monocitose e eosinopenia. A neutrofilia ocorre devido aos efeitos dos glicocorticoides sobre a cinética dos neutrófilos. Os neutrófilos deslocam-se do compartimento marginal para o compartimento circulante devido à inibição da produção de moléculas de adesão, este processo pode dobrar a concentração de neutrófilos do sangue. Devido essa alteração, os neutrófilos passam mais tempo na circulação, podendo se tornar hipersegmentados. Os efeitos sobre a cinética dos neutrófilos diminuem com elevações crônicas de glicocorticoides. A linfopenia também resulta de alterações na cinética dos linfócitos. Alguns autores referem essa alteração a uma diminuição da saída dos linfócitos dos linfonodos e outros referem a uma redistribuição a medula óssea. A monocitose ocorre devido a um desvio de monócitos do compartimento marginal para o circulante (STOCKHAM e SCOTT, 2011). Eritrocitose e trombocitose também podem estar presentes. Esses achados são resultados do efeito estimulador dos glicocorticoides sobre a medula óssea (HERRTAGE, 2009; GILOR e GRAVES, 2011).

Exclusivamente em cães, os glicocorticoides induzem a produção hepática de uma isoenzima da fosfatase alcalina (FA), de maneira que as concentrações séricas de FA apresentam-se aumentadas em mais de 90% dos casos de HAC. O aumento da FA é comumente de cinco a 40 vezes o valor superior de normalidade, sendo talvez a determinação bioquímica mais sensível para o HAC. No entanto, um valor de FA dentro dos valores de referência não exclui o

diagnóstico de HAC, e o aumento de FA também pode ocorrer por uma variedade de condições diferentes. A alanina aminotransferase (ALT) é comumente elevada no HAC, mas o aumento geralmente é discreto, e essa elevação é resultado de danos hepáticos causados pelo acúmulo de glicogênio nos hepatócitos (HERRTAGE, 2009).

Anormalidades clinicopatológicas tais como: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipemia, hiperglicemia, hipostenúria, isostenúria, infecções do trato urinário, proteinúria e discreto aumento dos ácidos biliares em período pré e pós-prandial também são comumente encontrados (NELSON e COUTO, 2014).

Os glicocorticoides causam lipólise e aumentam as taxas de triglicérides e colesterol, sendo que mais de 50% dos pacientes apresentam aumento dessas variáveis (KOOISTRA e RIJNBERK, 2010). Em estudo retrospectivo realizado entre 1998 e 2003, Aptekmann *et al.* (2003), constataram que dos 15 animais avaliados em um Hospital Veterinário com testes endócrinos que confirmaram o diagnóstico de HAC, 60% apresentavam hipercolesterolemia.

A glicemia geralmente está elevada, acima do limite superior de referência. Cerca de 10% dos casos desenvolvem diabetes melito – a hiperglicemia é causada pelo antagonismo à ação da insulina e pelos efeitos gliconeogênicos que o excesso de glicocorticoide promove (HERRTAGE, 2009).

A urinálise e a cultura da urina são essenciais em todos os casos suspeitos de HAC. A gravidade urinária é geralmente inferior a 1.020 em cães com HAC, no entanto, esses animais podem concentrar a urina se forem privados de água. Proteinúria é um achado comum em cães com HAC ainda sem tratamento, e pode ser causada por glomerulonefrite, glomeruloesclerose ou pela hipertensão sistêmica e glomerular induzidas pelo

glicocorticoide. A proteinúria diminui e geralmente se resolve em resposta ao tratamento do HAC. A infecção do trato urinário é comum em cães com HAC, assim, nesses pacientes, recomenda-se fortemente a realização de urocultura e antibiograma a partir de urina obtida por cistocentese, independentemente das alterações observadas na urinálise (GILOR e GRAVES, 2011; NELSON e COUTO, 2014).

As alterações radiográficas abdominais mais consistentes nos cães com HAC são aumento do contraste abdominal secundário à distribuição aumentada de gordura no abdômen. A hepatomegalia pode ser causada pela hepatopatia esteroide. A vesícula urinária apresenta-se aumentada, secundária ao estado poliúrico. O achado radiográfico abdominal mais importante, mas menos comum, é uma massa de tecido mole ou calcificação na área da glândula adrenal, sugestivos de TA (NELSON e COUTO, 2014).

A ultrassonografia abdominal é utilizada para avaliar o tamanho, a forma das adrenais e para procurar anormalidades adicionais no abdômen (NELSON e COUTO, 2014). Em casos de TA, a ultrassonografia fornece uma boa estimativa do tamanho do tumor e pode revelar informações sobre sua expansão (KOOISTRA e RIJNBEEK, 2010). As alterações ultrassonográficas mais encontradas são hepatomegalia, fígado hiperecogênico, distensão da vesícula urinária, cálculos vesicais, massa na adrenal e adrenomelia bilateral (NELSON e COUTO, 2014).

Tomografia computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) são métodos extremamente precisos e confiáveis para avaliação tanto das glândulas adrenais como da hipófise. A TC permite a visualização de grandes tumores hipofisários, enquanto que a RM é mais precisa para visualizar tumores hipofisários menores (BIRCHARD e SHERDING, 2008).

## TESTES DIAGNÓSTICOS

Os sinais clínicos, as alterações do exame clínico e as alterações clinicopatológicas geralmente permitem estabelecer o diagnóstico presuntivo de HAC. Os resultados da ultrassonografia abdominal oferecem informações valiosas quanto à localização provável da lesão.

Os testes para se estabelecer o diagnóstico de HAC incluem: o teste de estimulação pelo ACTH, o teste de supressão com baixa dose de dexametasona (SBDD) e à razão cortisol:creatinina urinária (RCCU) (NELSON e COUTO, 2014). Porém nenhum destes testes são totalmente precisos, e todos são capazes de dar resultados falsos-negativos e falsos-positivos (HERRTAGE, 2009).

O teste de estimulação pelo ACTH consiste na mensuração da concentração de cortisol antes e uma hora depois da administração do ACTH, por via intramuscular ou intravenosa (mais frequentemente sob a forma de um análogo de ACTH sintético). Neste teste, o ACTH é administrado numa dose suprafisiológica que deve estimular ao máximo a liberação de cortisol pelas glândulas adrenais. Em cães com HDP, a capacidade das adrenais de secretar cortisol é maior do que nos cães saudáveis. Assim, na maioria dos cães com HDP, as concentrações de cortisol no soro pós-ACTH são mais elevadas do que em cães saudáveis. Em casos de TA, no entanto, as células neoplásicas não são necessariamente responsivas ao ACTH e cortisol. Assim, os resultados da estimulação ACTH em cães com TA são menos previsíveis: as concentrações de cortisol pós-ACTH podem estar acima, dentro ou raramente abaixo do intervalo de referência. O teste de estimulação pelo ACTH é o teste de escolha para o diagnóstico de HAC iatrogênico. Uma concentração de cortisol diminuída é esperada devido à capacidade

diminuída do córtex da adrenal de secretar cortisol (GILOR e GRAVES, 2011).

O teste de supressão com baixa dose de dexametasona é considerado o teste de escolha para o diagnóstico da HAC devido a sua relativa acurácia. Neste teste, a dexametasona é administrada por via intravenosa na dose de 0,01 a 0,015 mg/kg. Esta dose suprime a secreção de ACTH, a partir de uma glândula hipófise saudável, por mais de 24 horas. A falta de secreção de ACTH leva à redução das concentrações de cortisol no prazo de duas a três horas. A mensuração do cortisol é feita antes da administração de dexametasona, e em quatro e oito horas após a administração (GILOR e GRAVES, 2011). Em cães normais, as concentrações de cortisol no soro caem abaixo de 20 nmol/L em quatro horas, e permanecem nesse nível por oito horas após a administração de dexametasona. Cães com HDP ou TA normalmente apresentam concentrações séricas de cortisol maiores que 40 nmol/L oito horas após a administração de dexametasona (NELSON e COUTO, 2014). Em cães cronicamente doentes, e/ou estressados, os efeitos de supressão de dexametasona podem ser substituídos pela estimulação do hipotálamo, resultando em um resultado falso-positivo. Em cães com HAC causados por um TA, a secreção de cortisol é independente da regulação ACTH. A supressão da hipófise pela dexametasona tem pouco ou nenhum efeito sobre a secreção de cortisol e os resultados do teste são consistentemente positivos (GILOR e GRAVES, 2011).

A mensuração urinária de cortisol é um reflexo da quantidade cumulativa de excreção de cortisol durante um período de algumas horas. A concentração de cortisol na urina depende da concentração da urina. Para padronização, a concentração de cortisol na urina é dividida pela concentração de creatinina (que é filtrada nos rins a

uma taxa quase constante). Em contraste com o teste de estimulação de ACTH e a SBDD, este não é um ensaio dinâmico. Não avalia a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal à estimulação ou supressão. Assim, a RCCU tem pouca especificidade, porém tem elevada sensibilidade (GILOR e GRAVES, 2011). O que se preconiza é que a urina seja coletada em casa, pelo proprietário para que o teste não tenha alteração pelo estresse e que sejam coletadas amostras em 10 manhãs consecutivas (KOOISTRA e RIJNBERK, 2010).

Em cães em que os resultados da SBDD ou a RCCU forem inconclusivos, mas ainda há a suspeita de HAC, um SBDD oral ou RCCU combinado pode ser realizado. A urina é coletada pelo proprietário em dois dias consecutivos às 08:00 horas para mensuração basal de RCCU. Imediatamente após a coleta da segunda amostra de urina, o proprietário administra 0,01 mg/kg de dexametasona por via oral. Depois de passear com o cão às 12:00 e 14:00 horas para garantir o esvaziamento da bexiga, o proprietário recolhe uma terceira amostra de urina do cão às 16:00 horas (KOOISTRA e RIJNBERK, 2010; GILOR e GRAVES, 2011). Resultados da RCCU superiores a  $1,0 \times 10^6$  são encontrados em cães com HDP (VAESSEN *et al.*, 2004).

Para escolher entre o teste de estimulação de ACTH e o SBDD, as vantagens e desvantagens de ambos os testes devem ser considerados, bem como a apresentação clínica da doença. Se o índice de suspeita de HAC é alto e outras doenças foram devidamente descartadas, a especificidade do teste de estimulação do ACTH é razoavelmente elevado com um alto valor preditivo positivo esperado. Devido à baixa sensibilidade, um resultado negativo no teste de estimulação do ACTH não deve ser usado para descartar o diagnóstico de HAC. O SBDD é mais sensível, mas também menos específico e mais afetado pelo estresse. Um

resultado positivo na razão cortisol: creatinina urinária não ajuda a diferenciar o HAC de outras doenças. Já um resultado negativo neste teste indica que o diagnóstico de HAC é muito improvável. O SBDD é útil na diferenciação do HDP de um TA em cerca de dois terços de todos os cães com HAC (GILOR e GRAVES, 2011).

Testes discriminatórios são usados para identificar a etiologia nos cães com HAC diagnosticado, e incluem a prova de supressão com alta dose de dexametasona (SADD) e a concentração de ACTH endógeno basal. A concentração de ACTH endógeno é avaliada quando o ultrassom abdominal sugerir uma massa em adrenal e os resultados da SBDD forem inconclusivos ou sugerirem HDP (NELSON e COUTO, 2014).

No SADD, uma dose 10 vezes maior do que o SBDD é administrada por via intravenosa (0,1 mg/kg) e o protocolo de amostragem de sangue é o mesmo. Uma vez que a dose de dexametasona é mais elevada, é mais provável que os cães com HPD mostrem evidências de supressão. No entanto, eles também são susceptíveis de ter supressão das concentrações de cortisol às 8 horas, o que impede assim a utilização deste teste no diagnóstico de HAC. Os cães com TA não mostram evidências de supressão apesar da maior dose de dexametasona porque a sua secreção de ACTH é suprimida (GILOR e GRAVES, 2011).

A mensuração da concentração de ACTH endógeno basal é o teste mais preciso para diferenciação de HDP de TA. Em cães com TA, a secreção de ACTH é suprimida e as suas concentrações no plasma são invariavelmente baixas. Em HDP, a secreção de ACTH é variável, mas as suas concentrações no plasma são normais ou elevados (GILOR e GRAVES, 2011). Em um estudo, todos os cães com TA apresentavam concentrações de ACTH plasmático abaixo do

limite de detecção do ensaio (< 5 pg/mL), enquanto que nos cães com HDP, a concentração plasmática de ACTH mediano foi de 30 pg/mL (intervalo, 6 – 1250 pg/mL). Assim, não houve sobreposição nas concentrações de ACTH entre cães com HDP e TA, sugerindo 100% de acurácia (FELDMAN, 2004).

Na maioria dos casos de HDA e em 90 a 95% dos cães com HDP, o SBDD é mais confiável do que o teste de estimulação com o ACTH para confirmar o HAC. O SBDD não é tão acurado como o de estimulação com ACTH para a detecção do HAC iatrogênico. Porém, enquanto as amostras basais, e oito horas após a dexametasona, são as mais importantes para a interpretação do teste, uma ou mais amostras colhidas em tempos intermediários (por exemplo, três ou quatro horas após a administração) durante o período do teste podem ser úteis. Se a concentração de cortisol da coleta intermediária for suprimida para os valores de normalidade ou quase normalidade e, logo após as oito horas da cortisona ocorrer uma supressão marcante (>50% da concentração basal), o diagnóstico de HDP pode ser feito. A incapacidade para suprimir o cortisol plasmático em três a quatro, e oito horas não é útil para determinar a causa do HAC (HERRTAGE, 2009).

## TRATAMENTO

Cerca de 80 a 85% dos cães com HAC de ocorrência natural possuem HDP, e de 15 a 20% possuem tumores adrenais funcionais. A terapia pode ser selecionada com base na etiologia da Síndrome de Cushing, bem como na experiência do médico veterinário. A harmonia entre veterinário e proprietário é valiosa durante o tratamento a longo prazo de um cão ou gato que foi diagnosticado como portador de HAC. As opções cirúrgicas e clínicas devem ser discutidas em detalhes, incluindo o que é esperado pelo proprietário. Deseja-se o retorno de tais animais ao estado

endócrino normal, mas isto nem sempre é possível e todas as complicações devem ser discutidas. Eles podem ter excessos ou deficiências endócrinas após o tratamento, e o proprietário preparado pode aceitar melhor estes reveses. O tempo gasto explicando a fisiopatologia em termos leigos vale a pena no esforço de melhorar a compreensão do cliente (FELDMAN, 2004).

O trilostano é um inibidor competitivo da 3- $\beta$ -hidroxiesteroidesdesidrogenase, a qual media a conversão da pregnelonona em progesterona, que são enzimas precursoras do cortisol, na glândula adrenal. O efeito final é a inibição da produção de cortisol. O trilostano é indicado tanto para cães com HDP quanto para cães com HDA. Sua eficácia clínica é excelente (>80%), e pode controlar os sinais clínicos causados pelo HAC em cães por períodos prolongados (maiores que um ano). É usado como primeira linha de tratamento em cães com HDP, como uma alternativa em cães em que o mitotano não é eficaz ou não pode ser usado por problemas de sensibilidade ao medicamento, e como uma maneira de reverter os transtornos do HAC antes do tratamento cirúrgico. O trilostano pode ser encontrado em cápsulas de 10, 30, 60 e 120 mg e amostras manipuladas são frequentemente usadas por médicos veterinários (NELSON e COUTO, 2014).

Segundo Cook *et al.* (2012), a remanipulação do produto licenciado por farmacêutico, treinado e certificado, não afeta a solubilidade e as características do produto, permitindo o alcance da dose alvo ideal. Já o trilostano manipulado não conseguiu atender aos critérios de efetividade e de solubilidade. Com base nestes dados, o produto manipulado requer cautela, pois seu uso pode comprometer o controle dos cães com HAC e ter um impacto negativo na saúde do paciente.

De acordo com Bretas-Viana (2014), a dose de trilostano preconizada é de 2 a 10 mg/kg, uma vez ao dia, por via oral. A administração deve ser realizada com cautela em pacientes portadores de doença hepática ou renal, e não deve ser aplicado em gestantes.

Conforme Nelson e Couto (2014), administrar o medicamento duas vezes ao dia permite utilizar doses mais baixas, e um melhor controle dos níveis do cortisol no organismo durante o dia todo. Além disso, a ocorrência de reações adversas é menos frequente, do que uma única vez por dia. Bretas-Viana (2014) e Nelson e Couto (2014) recomendam iniciar o tratamento com uma dose de trilostano de aproximadamente 1 mg/kg duas vezes ao dia.

Um estudo que comparou a utilização do trilostano uma e duas vezes ao dia, no tratamento de HAC, com base em questionários aplicados aos proprietários e veterinários, mostrou melhora clínica em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre eles. Porém a administração duas vezes ao dia alcançou um controle mais rápido e eficaz da doença (AUGUSTO *et al.*, 2012).

É necessária monitoração cuidadosa durante o tratamento com o trilostano. Exame clínico, testes laboratoriais (hemograma, bioquímico e eletrólitos) e testes endócrinos (estimulação com ACTH) devem ser realizados rotineiramente para o controle dos sinais clínicos e ajuste da dose do medicamento (HERRTAGE, 2009).

O controle dos sinais clínicos como poliúria e polidipsia pode se efetivar dentro de alguns dias de tratamento, mas as alopecias e as alterações cutâneas frequentemente demoram vários meses para melhorar. Os efeitos adversos do medicamento são letargia, depressão, êmese e anorexia (HERRTAGE, 2009).

Quimioterapia usando o mitotano é uma forma de tratamento clínico muito efetiva no HDP e uma via alternativa para o tratamento do HDA. Há dois protocolos disponíveis para o tratamento do HDA com mitotano: a abordagem tradicional, cujo objetivo é controlar o estado hiperadrenal sem causar sinais clínicos de hipoadrenocorticismo, e a adrenalectomia medicamentosa, cuja meta é destruir todo o córtex da glândula adrenal e criar o hipoadrenocorticismo. A adrenalectomia medicamentosa só deve ser escolhida no caso do paciente não responder à abordagem tradicional (NELSON e COUTO, 2014).

Segundo Bretas-Viana (2014), a dose da fase de indução da abordagem tradicional com o mitotano é de 25 – 50 mg/kg, uma vez ao dia, por via oral, durante 5 a 10 dias. Na fase de manutenção continuando com a mesma dose, porém, com intervalos de 4 a 6 dias entre as administrações. O mitotano pode ser usado em portadores de diabetes melito, doença hepática ou renal, desde que com cautela e não deve ser usado em gestantes e lactantes.

Pode-se tratar o HAC com sucesso, juntamente com o uso de glicocorticoides na dose de 0,25 mg/kg, a cada 24 horas, visando-se evitar o hipocortisolismo que pode ser induzido pelo mitotano. Os efeitos colaterais advindos de doses excessivas de mitotano são letargia, inapetência e vômito. Pode-se observar a fase de indução clinicamente quando ocorre redução no apetite ou quando o consumo hídrico diminui para 60 ml/kg ou menos (ANDRADE, 2008).

Em estudo comparando a utilização do trilostano e do mitotano no tratamento do HDP concluiu-se que ambos são terapias eficazes, mas a monitoração do paciente com exame físico, exames bioquímicos, hematológicos, endócrinos e de urina são essenciais para o sucesso do tratamento (REINE, 2012). Um estudo comparando o uso do

trilostano e do mitotano no tratamento do HAD concluiu que o tempo de sobrevida dos pacientes é semelhante, porém a presença de metástase diminui significativamente a sobrevida independente do tratamento eleito (HELM *et al.*, 2011).

## CONCLUSÃO

O HAC é uma das mais comuns endocrinopatias de cães idosos da clínica médica de pequenos animais. Com o presente trabalho, ressalta-se a importância de exames complementares, tais como: hemograma, bioquímico, exames de imagem e testes endócrinos, utilizados em conjunto para diagnosticar os quadros de HAC, de maneira mais rápida e eficaz. Deve-se levar em consideração que é uma endocrinopatia silenciosa, que predispõe alterações muito significantes para a saúde do paciente, como a diabetes melito. Apesar de o tratamento necessitar de bastante atenção e zelo por parte do proprietário, e ser para o resto da vida do paciente, trata-se de um procedimento simples e muito eficaz, que pode levar a uma sobrevida saudável e de qualidade.

## REFERÊNCIAS

- ALENZA, D. P. Hyperadrenocorticism: Are we over-diagnosing it? **Proceedings of the Southern European Conference & Congreso Nacional AVEPA**. Espanha, 2011.
- ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: ROCA, p. 409-413, 2008.
- APTEKMANN, K. P.; PEIXOTO, A. S.; ALTWEGG, O.; VICENTE, P. C.; SCHWARTZ, D. S. Características clínico-epidemiológicas do hiperadrenocorticismo na região de Botucatu – SP. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 40, suplemento, 2003.
- AUGUSTO, M.; BURDEN, A.; NEIGER, R.; RAMSEY, I. A comparison of once and twice daily

- administration of trilostane to dogs with hyperadrenocorticism. **Tierärztliche Praxis Kleintiere**, v. 40, p. 415-424, 2012.
- BAPTISTA, A. B. **Hiperadrenocorticismo atípico em cães**: Estudo de caso. Endocrinologia Veterinária. São Paulo, out. 2012. Seção Livros e Artigos. Disponível em: <<http://www.endocrinologiaveterinaria.com/#!livros-e-artigos/c160c>>. Acesso em: 16 de Abril de 2017.
- BEHREND, E. N.; KOOISTRA, H. S.; NELSON, R.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 1292-1304, 2013.
- BELTRAMI, J. C.; BALDA, A. C. Hipertensão arterial sistêmica em cães com hiperadrenocorticismo – estudo retrospectivo. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 13, n. 2, 2015.
- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. 3ª ed., São Paulo: ROCA, 2008.
- BRETAS-VIANA, F. A. **Guia Terapêutico Veterinário**. 3ª ed. Minas Gerais: Editora CEM, 2014.
- COOK, A. K.; NIEUWOUDT, C. D.; LONGHOFER, S. L. Pharmaceutical Evaluation of Compounded Trilostane Products. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 48, p. 228-233, 2012.
- FELDMAN, E. C. Hiperadrenocorticismo. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Veterinária – Doenças do cão e do gato**. 5ª ed., Vol 2. São Paulo: Guanabara Koogan, p. 1539-1568, 2004.
- GALAC, S.; KARS, V. J.; VOORHOUT, G.; MOL, J. A.; KOOISTRA, H. S. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to foof-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. **Veterinary Journal**, v. 177, p. 141-143, 2008.
- GALAC, S.; KOOISTRA, H. S.; VOORHOUT, G.; VAN DEN INGH, T. S.; MOL, J. A.; VAN DEN BERG, G.; MEIJ, B. P. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 28, n. 3, p. 338-348, 2005.
- GILOR, C. GRAVES, T. K. Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. Chicago: **Elsevier**, v. 26, n. 2, p. 98-108, 2011.
- HELM, J. R.; McLAUHLAN, G.; BODEN, L. A.; FROWDE, P. E.; COLLINGS, A. J.; TEBB, A. J.; ELWOOD, C. M.; HERRTAGE, M. E.; PARKIN, T. D.; RAMSEY, I. K. A comparison of factors that influence survival in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism treated with mitotane or trilostane. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 251-260, 2011.
- HERRTAGE, M. E. Canine Hyperadrenocorticism. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Canine and Feline Endocrinology**. 3ª ed. Dorset: BSAVA, p. 150-180, 2004.
- HERRTAGE, M. E. Diagnosing canine hyperadrenocorticism. Proceedings of the 36th world small animal veterinary congress. Jeju, Korea, 2011.
- HERRTAGE, M. E. Hiperadrenocorticismo Canino. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Manual de Endocrinologia Canina e Felina**. 3ª ed. São Paulo: ROCA, p. 181-206, 2009.
- HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais**: Atlas colorido e guia terapêutico. 3ª ed., Elsevier, 2012.
- KOOISTRA, H. S.; GALAC, S. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 259-267, 2012.

- KOOISTRA, H. S.; RIJNBERK, A. D. **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**. 2<sup>a</sup> ed., Hannover: Schlutersche. p. 93-140, 2010.
- LACROIX, A.; N'DIAYE, N.; TREMBLAY, J.; HAMET, P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. **Endocrine Reviews**, v. 22, n. 1, p.75-110, 2001.
- NELSON, R. J. **An Introduction to Behavioral Endocrinology**. 1<sup>a</sup> ed. Massachussets: Sinauer Associates, p. 611, 1995.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Disorders of Adrenal Gland. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Small Animal Internal Medicine**. 5<sup>a</sup> ed. St. Louis: Elsevier, p. 824-843, 2014.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Distúrbios da Glândula Adrenal. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4<sup>a</sup> ed. São Paulo: Elsevier, p. 812-832, 2010.
- PACINI, T.; NISHIYA, A. T.; SCALIZE, L. P.; JERICÓ, M. M. Estudo Retrospectivo dos Casos de Adrenalectomia Realizados no Hospital Veterinário da Universidade Anhembi Morumbi: 13 casos (2012 a 2015). **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 13, n. 2, 2015.
- REINE, N. J. Medical Management of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 22, n. 1, p. 18-25, 2012.
- REUSCH, C. E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine Hypertension in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 335-352, 2010.
- STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Leucócitos. In: STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária**. 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Cap. 2. p. 45-89, 2011.
- VAESSEN, M. M. KOOISTRA, H. S.; MOL, J. A.; RIJNBERK, A. Urinary corticoid: creatinine ratios in healthy pet dogs after oral low-dose dexamethasone suppression tests. **Veterinary Record**, v. 155, p. 518-521, 2004.