

HIPERADRENOCORTICISMO CANINO – UMA REVISÃO

AUTOR

LIMA, Moniqui Luana

Discentes do curso de Medicina Veterinária – UNILAGO

GOMES, Deriane Elias

Docente do Curso de Medicina Veterinária – UNILAGO

RESUMO

O hiperadrenocorticismismo (HAC) é uma das endocrinopatias mais comuns em cães de meia idade a idosos e não possui predisposição sexual. Tal enfermidade pode ser de origem iatrogênica, adrenal-dependente ou hipófise-dependente. As raças mais predispostas são Poodle, Daschshund, Pastor Alemão, Beagle, Labrador e várias raças de Terrier. Os sinais clínicos mais observados são abdômen abaulado, polifagia, polidipsia, poliúria, anestro, alopecia bilateral simétrica, hipertensão, pelo opaco, hiperpigmentação, pele delgada, hepatomegalia, atrofia muscular e letargia. O diagnóstico consiste no histórico clínico, exame físico, hemograma, perfil bioquímico, urinálise, ultrassonografia e teste de supressão com baixa ou alta dose de Dexametasona. O tratamento é instituído de acordo com a origem do HAC.

PALAVRAS - CHAVE

Bonsmara, Bovinocultura de Corte, Melhoramento Genético.

1. INTRODUÇÃO

As doenças sediadas no córtex adrenal compreendem o hiperadrenocorticismismo (Síndrome de Cushing), o hipoadrenocorticismismo (doença de Addison) e o hiperaldosteronismo primário. O hiperadrenocorticismismo (HAC) caracteriza-se por excessiva concentração sanguínea de glicocorticoides, sendo uma das endocrinopatias mais comumente diagnosticadas na espécie canina e, mais raramente, na felina (JERICÓ et al., 2015)

Hiperadrenocorticismismo caracteriza-se pela produção ou administração excessiva de glicocorticoides e seus efeitos (hipercortisolemia). Classifica-se em HAC hipófise-dependente (HACHD/ ACTH-dependente), com secreção inapropriada de ACTH pela hipófise, adrenal-dependente (HACAD/ ACTH-independente) por distúrbio adrenal primário (tumor adrenocortical), “atípico” ou “oculto” (transtornos na produção de precursores do cortisol e/ou hormônios sexuais produzidos pelas adrenais) ou iatrogênico por excesso de administração exógena de glicocorticoides (CRIVELLENTI et al., 2015)

Aproximadamente 80-85% dos casos de hiperadrenocorticismismo de ocorrência natural se devem à hiperplasia adrenocortical bilateral resultante de tumores corticotróficos hipofisários ou hiperplasia com hipersecreção de ACTH. Nos outros 15-20% dos casos, há neoplasias adrenocortical secretora de cortisol, cerca da metade desses é maligna (TILLEY et al., 2015).

1.1. Anatomia da adrenal

As glândulas adrenais são dois órgãos endócrinos bilateralmente simétricos, localizados na porção imediatamente anterior aos rins (Figura 1). Cada glândula é dividida em duas entidades separadas, uma medula e um córtex, sendo que cada uma destas produz diferentes tipos de hormônios. Estes tecidos adrenais têm diferentes origens embrionárias. A medula provém do neuroectoderma e produz aminas, como a norepinefrina e a epinefrina. O córtex provém do epitélio celômico mesodérmico e produz hormônios esteroides, como o cortisol, a corticosterona, os esteroides sexuais e a aldosterona (KLEIN, 2014).

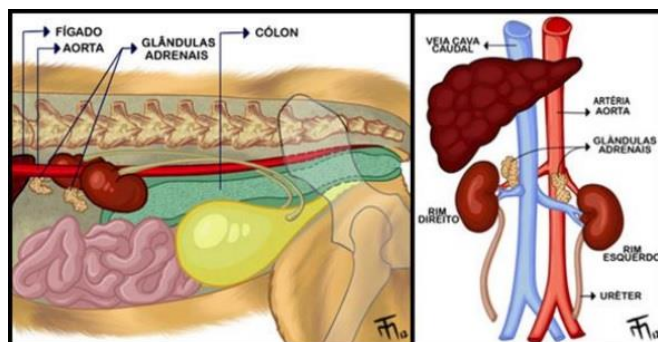


Figura 1. Esquemas representativos da anatomia canina evidenciando a forma e posição das glândulas adrenais em relação às estruturas adjacentes (MOURA, 2015).

Em cães hípidos, a relação corticomedular fica em torno de 2:1. O córtex adrenal é formado por três zonas diferentes (Figura 2):

- Zona glomerulosa: é a zona mais superficial, compreendendo a camada externa, que atinge 15% do córtex, sendo responsável por secretar mineralocorticoides, principalmente a aldosterona.
- Zona fasciculada: localizada na região média do córtex, a zona fasciculada compreende 80% do volume cortical, responsável pela secreção de glicocorticoides, principalmente o cortisol.

- Zona reticulada: localizada na região mais interna do córtex, essa região compreende os 5% restantes, que é responsável por secretar diversos hormônios sexuais (JERICÓ et al., 2015).

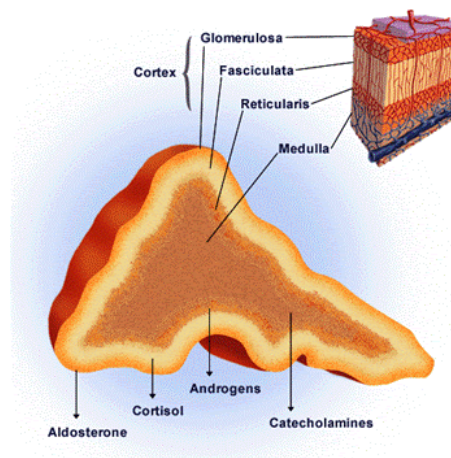


Figura 2. Esquema das zonas medular e cortical em um corte da adrenal. Fonte: Universidade Federal Fluminense, 2020.

1.2. Fisiologia da adrenal

A secreção de glicocorticoides é controlada principalmente pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) secretado pela adeno-hipófise, que por sua vez, é controlada pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH), do hipotálamo (Figura 3). No hipotálamo o cortisol é responsável por causar um efeito de feedback negativo, consequentemente diminuindo a produção de ACTH. Esse mecanismo de feedback contribui no controle da concentração plasmática de cortisol (MOONEY et al., 2015).

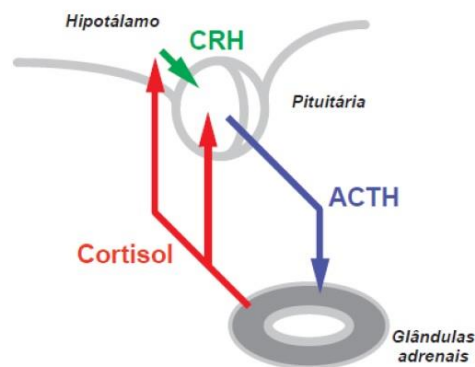


Figura 3. Controle da liberação de glicocorticoide. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio liberador de corticotrofina (MOONEY et al., 2015).

A síntese dos esteroides adrenais envolve as vias clássicas para biossíntese de esteroides. O colesterol é o principal precursor para a síntese de hormônios esteroides. O colesterol encontra-se prontamente disponível para as células produtoras de esteroides, pois é armazenado em grandes quantidades, na forma de éster, nas gotículas lipídicas destas células (KLEIN, 2014).

As secreções de CRH e de ACTH geralmente são periódicas e pulsáteis, que tem como consequência oscilações na concentração de cortisol do decorrer do dia. A variação hormonal diurna é aplicada nesse tipo de

secreção. Em cães, existe relato de que as concentrações de cortisol são maiores nas primeiras horas do dia, durante a manhã, enquanto em gatos as concentrações são maiores durante o anoitecer (MOONEY et al., 2015).

O mecanismo de ação dos hormônios adrenais é semelhante ao de outros hormônios lipofílicos: eles são capazes de penetrar a membrana celular e interagir no citoplasma com receptores citosólicos específicos. Este complexo é transferido para o núcleo, resultando na transcrição de determinados genes e na síntese de proteínas específicas, que afetam a atividade biológica dos hormônios adrenais (KLEIN, 2014).

2. ETIOLOGIA

O hiperadrenocorticismo canino pode ter diversas origens patofisiológicas, mas é possível observar um denominador em comum em todas: níveis de cortisol cronicamente elevados no sangue. O hiperadrenocorticismo pode ser classificado de acordo com sua origem, sendo elas HAC hipófise-dependente, HAC adrenal-dependente e HAC iatrogênico (JERICÓ et al., 2015).

O hiperadrenocorticismo geralmente se desenvolve em cães com seis anos de idade ou mais, mas foi documentada em cães jovens, de um ano. Aparentemente não há predisposição sexual, embora o HAC pareça ser mais comumente diagnosticado em fêmeas. O HAC foi diagnosticado em diversas raças. Todas as raças de Poodle, Dachshunds, várias raças de Terrier, Pastores-alemães, Beagles e Labrador Retrievers são comumente representados, e Boxers e Boston Terriers parecem ser mais suscetíveis ao HAC causado por tumores adrenocorticais (NELSON et al., 2015).

2.1. Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente

O hiperadrenocorticismo dependente da hipófise é a causa mais comum de hiperadrenocorticismo espontâneo, responsável por aproximadamente 80 a 85% dos casos. Um tumor hipofisário funcional secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é encontrado à necropsia em aproximadamente 85% dos cães com PDH. O adenoma da pars distalis é o achado histológico mais comum, com uma porcentagem menor de cães diagnosticados com adenoma da pars intermedia e alguns cães diagnosticados com carcinoma hipofisário funcional (NELSON et al., 2015).

Considera-se que mais de 90% dos cães com hipercortisolismo ACTH-dependente apresentem tumor hipofisário (corticotrofinoma). No entanto, há relatos de alguns cães com evidências clinicolaboratoriais de hipercortisolemia e adrenomegalia bilateral sem a constatação de um tumor hipofisário à necropsia, sugerindo a presença de distúrbios na retroalimentação negativa do eixo corticotrófico ou de distúrbios hipotalâmicos como causa de hipersecreção de ACTH e hiperplasia dos corticotrofos. No entanto, o defeito hipotalâmico não está bem estabelecido em cães (JERICÓ et al., 2015).

A secreção de ACTH em excesso causa hiperplasia adrenocortical bilateral e também leva a secreção excessiva de cortisol (Figura 4). Existe uma falha no mecanismo de feedback negativo do cortisol no ACTH. Porém, a liberação de ACTH pode continuar transitória, ocasionando oscilações nas concentrações de cortisol, que, por vezes, pode se localizar no intervalo de referência (MOONEY et al., 2015).

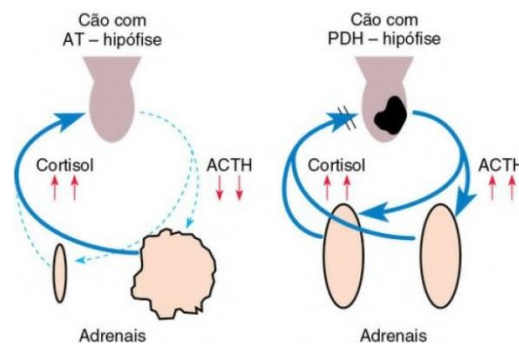


Figura 4. O eixo hipofisário-adrenocortical em cães com tumor adrenocortical funcional (AT; à esquerda) e em cães com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (PDH; à direita). A secreção excessiva de cortisol de um AT provoca supressão da hipófise, redução da concentração plasmática de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e atrofia da adrenal contralateral. Cães com PDH apresentam secreção excessiva de ACTH, geralmente de um adenoma hipofisário funcional, que provoca adrenomegalia bilateral e altas concentrações plasmáticas de cortisol (NELSON et al., 2015).

2.2. Hiperadrenocorticismo adrenal dependente

Os tumores adrenocorticais são responsáveis por 15 a 20% dos casos HAC espontâneo na espécie canina. Tanto adenomas quanto adenocarcinomas desenvolvem-se automaticamente e secretam quantidades excessivas de glicocorticoides separadamente do controle hipofisário. Dessa forma, o cortisol oriundo desses tumores abstrai o CRH hipotalâmico e as concentrações de ACTH hipofisário presente no plasma. Esse feedback negativo crônico causa uma atrofia na região cortical da glândula adrenal contralateral não neoplásica, gerando assimetria entre as glândulas adrenais visibilizadas à ultrassonografia (JERICÓ et al., 2015).

Os carcinomas, principalmente da glândula adrenal direita, constantemente invadem a veia cava caudal e a veia frenicoabdominal e causam metástases no pulmão, fígado e no rim. Em cães, a quantidade de ocorrência de adenomas e carcinomas adrecorticais são aproximadamente iguais (MOONEY et al., 2015).

Os tumores adrenocorticais bilaterais podem ocorrer em cães, mas são incomuns. Um tumor adrenocortical não funcional associado a um feocromocitoma na glândula contralateral é a causa mais comum de massas adrenais bilaterais em cães. A hiperplasia macronodular das adrenais também foi identificada em cães. As adrenais de tais animais geralmente apresentam grande aumento de volume e múltiplos nódulos de tamanhos variados no córtex adrenal. Muitos, se não todos os tumores, parecem reter receptores de ACTH e responder à administração de ACTH exógeno. Os tumores adrenocorticais geralmente são irresponsivos à manipulação do eixo hipotalâmico-hipofisário com glicocorticoides como a dexametasona (NELSON et al., 2015).

2.3. Hiperadrenocorticismo iatrogênico

O hiperadrenocorticismo iatrogênico geralmente é decorrente da excessiva administração de glicocorticoides para controle de alergias ou doenças imunomediadas. Também pode desenvolver-se em consequência de administração de medicamentos tópicos, incluindo colírios e soluções otológicas que contêm glicocorticoides, principalmente em cães de pequeno porte, a longo prazo. Uma vez que o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenocortical é normal, a administração prolongada excessiva de glicocorticoides suprime as concentrações plasmáticas de ACTH, provocando atrofia adrenocortical bilateral (NELSON et al., 2015).

Muitos corticosteroides tópicos são absorvidos sistemicamente, principalmente se aplicados em pele inflamada, sendo capazes de suprimir a função adrenocortical, de maneira mais ou menos intensa, na dependência do veículo, concentração, potência e tempo de uso, além de induzir sintomas clínicos do HAC (JERICÓ et al., 2015).

3. SINAIS CLÍNICOS

A exposição aos níveis elevados de cortisol a longo prazo levam à uma combinação de sinais clínicos e achados importantes no exame físico que se instituem de modo capcioso e evolutivo. Não eventualmente, os animais exibem progressão clínica da doença de no mínimo 6 meses no momento do diagnóstico. Estas características clínicas compreendem: polidipsia, poliúria, polifagia, hepatomegalia, distensão abdominal, obesidade visceral, fraqueza muscular, atrofia, letargia, intolerância ao calor, cansaço fácil, taquipnéia, mudanças no ciclo estral, atrofia testicular, além de várias alterações cutâneas, como alopecia, calcinose cutânea, hiperpigmentação, comedões, estriações, atrofia cutânea, piodermatite recidivante e telangiectasia (JERICÓ et al., 2015).

A gravidade pode variar de acordo com a duração e com a gravidade do excesso de cortisol (TILLEY et al., 2015).

Além disso existem algumas complicações médicas que estão associadas ao HAC canino, tais como: pielonefrite, hipertensão sistêmica, cálculos císticos, insuficiência cardíaca congestiva, glomerulonefropatia, proteinúria, pancreatite, hepatopatia esteroideal, diabetes melito e tromboembolia pulmonar (NELSON et al., 2015)

3.1. Poliúria e polidipsia

O consumo de água e a produção de urina são controlados por complexas interações entre a osmolaridade e o volume plasmático, o centro da sede, os rins, a glândula hipófise e o hipotálamo. Uma disfunção em qualquer dessas áreas resulta nos sinais clínicos da poliúria (PU) ou polidipsia (PD). Em cães, a quantidade de água ingerida é geralmente menor do que 80 ml/kg/24 h é sugestiva de PD mas pode ser normal para alguns cães. A ingestão superior a 100 ml/kg/24 h confirma a PD. O volume normal de urina varia entre 20 e 45 ml/kg/24h. A PU em cães e gatos é definida pela produção de urina superior a 50 ml/kg/24 h, embora seja possível que a produção de urina seja anormal, mesmo dentro dos valores limites, em cães e gatos individuais (NELSON et al., 2015).

É possível observar poliúria e polidipsia em praticamente todos os pacientes com HAC. Na maioria dos casos a polidipsia é perceptível em cães quando o consumo de água ultrapassa a quantidade de 100ml/kg/dia. Porém, alguns proprietários mais atentos podem perceber a polidipsia, mesmo a ingestão hídrica não excedendo esse valor. Na maioria dos casos, os proprietários relatam sede excessiva, noctúria, incontinência e micção em lugares incomuns. A polidipsia é consequente da poliúria. No entanto, ainda não se sabe a causa exata de poliúria, mas pode ser consequência do aumento da taxa de filtração glomerular, da inibição da secreção de hormônio antidiurético nos túbulos renais, ou eventualmente, da rápida inativação do hormônio antidiurético. O resultado final é a diabetes insípido secundário parcial (MOONEY et al., 2015).

3.2. Polifagia

Presume-se ser um efeito direto dos glicocorticoides, que é um efeito único em cães. A polifagia não ocorre com o excesso de cortisol em humanos e gatos (FELDMAN et al., 2015).

Está presente em mais de 90% dos cães com hiperadrenocorticismismo, porém, inicialmente, esse achado não parece despertar tanto a atenção do proprietário, a menos que o animal apresente coprofagia, apetite depravado, ingestão de corpo estranho e ansiedade excessiva na hora de se alimentar (JERICÓ et al., 2015).

Estima-se que a polifagia seja uma consequência causada pelo efeito de glicocorticoides no sistema nervoso central, porém existe pouca evidência que sustente esta teoria. Em inúmeros pacientes, o HAC também está relacionado ao ganho de peso, além de ocorrer perda muscular concomitante. Em parte, o ganho de peso é decorrente da polifagia; mesmo os cães que se alimentam com uma quantidade de ração para manutenção podem ter aumento de peso ao desenvolverem hiperadrenocorticismismo. Isso pode ser em razão de que o cortisol diminui a utilidade de energia de manutenção e a taxa metabólica geral ou seu efeito de tolerância ao exercício (MOONEY et al., 2015).

3.3. Distensão abdominal

A distensão abdominal é um dos sinais mais clássicos de hiperadrenocorticismismo e está presente em mais de 80% dos casos de cães com HAC (Figura 5). Pensa-se que seja consequência do acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, associado à astenia dos músculos abdominais e à atrofia, secundário ao catabolismo proteico. A alta concentração de gordura abdominal deve-se à redistribuição anormal de gordura na região do omento e do peritônio (JERICÓ et al., 2015).

Acredita-se que outro fator causador da distensão abdominal seja a hepatomegalia, preenchendo a silhueta cranial abdominal, caudal à caixa torácica, diminuição da força dos músculos abdominais, acúmulo de gordura dentro do abdômen, e, às vezes, uma bexiga aumentada devido à polidipsia, expandindo a região caudal do abdômen (FELDMAN et al., 2015).

A hepatomegalia é consequência da esteatose hepática, ao edema e à vacuolização hepatocelular, secundários ao acúmulo de glicogênio no interior dos hepatócitos, que são induzidos pelo hipercortisolismo (JERICÓ et al., 2015).



Figura 5. Marcante distensão abdominal, abdômen pendular, alopecia e hiperpigmentação cutânea em um cão macho da raça Dachshund com hiperadrenocorticismismo (JERICÓ et al., 2015).

3.4. Fraqueza muscular e atrofia

Cães com HAC geralmente são capazes de se levantar de uma posição inclinada e de fazer caminhadas curtas, no entanto, a tolerância ao exercício é frequentemente reduzido. A fraqueza muscular pode ser demonstrada por uma incapacidade de subir escadas ou pular em móveis ou em um carro. Os proprietários podem acreditar que o problema esteja relacionado à idade. A fraqueza muscular é, pelo menos parcialmente, o resultado da perda de massa muscular causada pelo catabolismo proteico. Letargia é provavelmente uma expressão de fraqueza e desgaste muscular (FELDMAN et al., 2015).

Provavelmente o definhamento e a fraqueza muscular levam o paciente à apresentar sinais como letargia, respiração excessivamente ofegante e baixa tolerância ao exercício. É possível observar o crescimento do abdômen pendular e a redução de massa muscular nos membros, na região temporal e sobre a coluna vertebral. O catabolismo proteico e o efeito direto do cortisol na excitabilidade da membrana celular resultam em definhamento muscular e consequentemente fraqueza muscular (MOONEY et al., 2015).

3.5. Alterações dermatológicas

As alterações que envolvem o sistema tegumentar estão presentes na maioria dos casos, relata-se uma casuística em torno de 60 a 90% nos casos de pacientes com HAC, tais alterações podem ser os primeiros sinais clínicos observados pelos tutores. Os corticosteroides inibem a síntese de DNA e a divisão celular; diminuem a produção de colágeno pelos fibroblastos cutâneos, suprimem a mitose folicular e a fase de anágeno, causando também supressão imunopática local e elevando a suscetibilidade às infecções bacterianas. Tais alterações na fisiologia tegumentar causam várias alterações cutâneas, frequentemente observadas em cães com HAC, como alopecia simétrica e bilateral ou não, disqueratinização, rarefação pilosa, telangiectasia, atrofia cutânea, estriações, hematomas, comedos, piodermatite, discromia do pelame, má cicatrização, calcinose cutânea, entre outras alterações (Figura 6) (JERICÓ et al., 2015).



Figura 6. Fêmea da raça Poodle, com 6 anos de idade, acometida de hiperadrenocorticismismo pituitário-dependente. Observa-se alopecia generalizada e distensão abdominal (MOONEY et al., 2015).

A pele se torna fina e perde a elasticidade, principalmente na região ventral do abdômen, isso ocorre por conta da atrofia dos tecidos conectivos dérmicos. É possível avaliar a elasticidade da pele segurando-a entre os dedos polegar e indicador, de modo a formar uma espécie de “tenda”. Em um cão saudável, após soltar a pele distendida, o tecido cutâneo volta ao normal, enquanto em animais com HAC a pele mantém-se em forma de “tenda”. Devido à falta de elasticidade é possível que se formem estrias. As veias abdominais ficam proeminentes e mais visíveis por conta da pele fina. Frequentemente, observa-se uma excessiva descamação da superfície

cutânea e comedões decorrentes do tamponamento de folículos pilosos, principalmente ao redor do mamilos (Figura 7) (MOONEY et al., 2015).

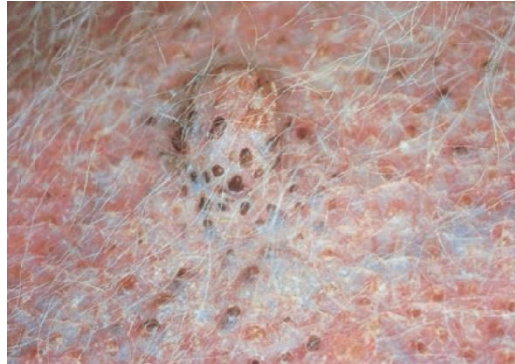


Figura 7. Comedões ao redor do mamilo. A pele torna-se fina e as veias abdominais são visíveis (MOONEY et al., 2015).

3.6. Sintomas respiratórios

É comum observar intensa fadiga e dispneia após mínimo esforço físico em cães com hiperadrenocorticismo. Essa condição é resultado de uma combinação de fatores, como aumento da pressão exercida pelo abdômen distendido, diminuição do volume torácico pelo acúmulo de tecido adiposo na caixa torácica e fraqueza dos músculos respiratórios. Além do mais, o HAC pode causar tromboembolismo pulmonar, uma complicação clínica grave nos pacientes de HAC, tal alteração representa uma distrição respiratória aguda, que na maioria dos casos pode ser fatal (JERICÓ, et al., 2015).

3.7. Anestro e atrofia de testículo

Geralmente, fêmeas não castradas com HAC, perdem a regularidade dos ciclos estrais. Em machos não castrados, os testículos ficam esponjosos e moles. O anestro e a atrofia testicular são consequência do efeito de feedback negativo da concentração elevada de cortisol na pituitária, que além disso suprime a liberação de hormônios gonadotróficos (MOONEY et al., 2015).

3.8. Hipertensão

Dentre as sintomatologias que o HAC pode causar, a hipertensão artérias sistêmica é um das principais alterações encontradas, correspondendo à um dos fatores o aumento da sensibilidade às catecolaminas. Contudo, existe correlações patológicas como doenças cardíacas, que são capazes de favorecer essas alterações (BELTRAMI et al., 2015).

A hipertensão sistêmica é diagnosticada em mais da metade dos casos de cães que HAC que não são tratados. Na maior parte dos casos, o grau moderado de hipertensão não está ligado a sinais clínicos, porém existem relatos, ainda que raros, de cegueira provocada por hipertensão, como consequência de hemorragia intraocular e do descolamento de retina. Além disso, a hipertensão sistêmica também pode agravar a hipertrofia ventricular esquerda e a insuficiência cardíaca congestiva, levando a uma lesão glomerular e proteinúria. Em geral, após o tratamento do HAC a hipertensão não se resolve, até o momento não se sabe a causa disso (MOONEY et al., 2015).

4. DIAGNÓSTICO

Em pacientes com suspeita de HAC é de extrema importância uma anamnese precisa e exame físico completo, com constatação de sinais clínicos e alterações que sugerem HAC. Partindo para investigação laboratorial é necessário um hemograma, urinálise, aferição de glicemia, dosagem sérica de colesterol, triglicerídeos, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase, além de ultrassonografia para pesquisa de uma possível adrenomegalia. Além do mais, são utilizados testes hormonais, como o teste de estimulação com ACTH e o teste de supressão com baixa dose de dexametasona para auxiliar na classificação do tipo de HAC, e assim, viabilizando o tratamento mais adequado de acordo com o paciente (JERICÓ et al., 2015).

A urinálise pode ser feita com cultura bacteriana podendo revelar uma infecção de trato urinário concomitantemente ao HAC. Também deve-se aferir a pressão sistêmica. A ultrassonografia dará informações valiosas sobre a origem da causa da doença (NELSON et al., 2015).

4.1. Hemograma

O leucograma de estresse é o achado hematológico mais compatível com HAC, além disso observa-se linfopenia e eosinopenia. É possível constatar monocitose discreta e moderada, neutrofilia. Geralmente a contagem de hemácias fica dentro dos valores de referência, porém ocasionalmente, observa-se discreta policitemia. Outro achado decorrente é o aumento na contagem de plaquetas, sendo uma consequência dos efeitos estimuladores que os glicocorticoides causa na medula óssea (MOONEY et al., 2015).

4.2. Bioquímica sérica

No exame de bioquímica sérica nota-se alterações de grande relevância, tais como: aumento na atividade de fosfatase alcalina, aumento na atividade de alanina aminotransferase, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipemia e hiperglicemia (NELSON et al., 2015).

O aumento na atividade da fosfatase alcalina acontece de forma secundária à colestase hepática, porém, no hiperadrenocorticismo, esse aumento deve-se, especialmente, à existência de uma isoforma específica da fosfatase alcalina impelida pelos glicocorticoides exógenos ou endógenos, que ocorre somente na espécie canina (JERICÓ et al., 2015).

4.3. Urinálise

A densidade da urina geralmente é menor que 1,015 e, frequentemente é possível observar hipostenúria (< 1,008), desde que não ocorra privação de água. No geral, os cães com HAC conseguem concentrar a urina quando submetidos à privação de água, mas, essa capacidade, frequentemente, é menor. Porém, em alguns cães com HAC pituitário-dependente e com macroadenoma, alterações fisiológicas, como extensão supraselar ao hipotálamo e compressão do lobo posterior da pituitária podem inibir a síntese e a secreção de ADH, e posteriormente, sinais de diabetes insípido (MOONEY et al., 2015).

Um achado frequente em pacientes com HAC não tratado é a proteinúria. Tal alteração pode estar associada a hipertensão sistêmica e glomerular levada por glicocorticoides, pela glomerulosclerose ou glomerulonefrite. Frequentemente a proteinúria diminui em resposta ao tratamento de hiperadrenocorticismo (NELSON et al., 2015).

Em mais da metade dos casos de HAC é possível constatar infecção no trato urinário. Portanto, é necessário uma cultura microbiológica de amostra de urina coletada por meio de cistocentese, com a finalidade de confirmar a infecção. Nos cães com HAC também é possível constatar glicosúria em 10% dos pacientes com diabetes melito (MOONEY et al., 2015).

4.4. Glicemia

A hiperglicemia é decorrente do antagonismo à ação da insulina executado pelos glicocorticoides e da elevação de da glicogênese hepática. Em torno de 20% dos casos, ocorre o desenvolvimento de diabetes melito concomitantemente ao HAC (JERICÓ et al., 2015).

4.5. Colesterol e triglicerídeos

A estimulação da lipólise pelos glicocorticoides causa aumento nas concentrações do colesterol e de triglicerídeos. Não é uma alteração específica, pois é possível observar o aumento no teor de colesterol em outras doenças, tais como: diabetes melito, hipotireoidismo, doença hepática com colestase e nefropatia com perda de proteínas. Tais condições, podem ser utilizadas como diagnóstico diferencial. A hipertrigliceridemia é constada com menos frequência (MOONEY et al., 2015).

4.6. Ultrassonografia

A ultrassonografia é uma das modalidades de diagnóstico por imagem empregada para auxiliar no diagnóstico e na diferenciação do HAC proveniente de um tumor hipofisário do HAC proveniente de um tumor na adrenal. É uma técnica simples, frequentemente utilizada e muito eficiente para identificar massas abdominais, auxiliando para a exclusão de tumor de adrenal. Habitualmente, as duas glândulas adrenais são visibilizadas em pacientes de HAC, apesar de que glândula direita apresenta localização mais cranial e portanto um acesso mais difícil. Outros fatores que atrapalham na visibilização de ambas as glândulas são a presença de gases intestinais ou estomacais (JERICÓ et al., 2015).

Quando constatado a presença de massas adrenais externas, geralmente essa alteração faz com que a glândula adrenal fique irreconhecível e destorcida, com o contorno irregular, podendo haver invasão e/ou compressão de órgãos ou vasos sanguíneos adjacentes. A assimetria em relação ao tamanho das glândulas é evidente. Acertadamente, a adrenal contralateral não acometida fica pequena ou indetectável, por causa da atrofia adrenocortical causada por HAC (Figura 8), ainda que o tamanho normal da glândula adrenal contralateral não exclua o diagnóstico de HAC (NELSON et al., 2015).

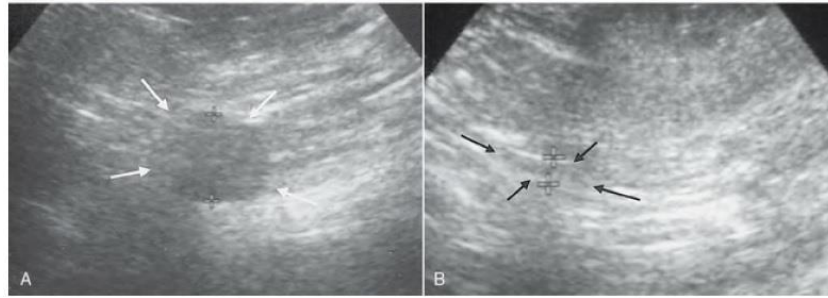


Figura 8. Imagens ultrassonográficas das adrenais de um cão, macho de 11 anos de idade com HAC adrenal dependente. A, Tumor secretor de cortisol na adrenal direita. B, Adrenal esquerda com extensa atrofia devido à supressão hipofisária da secreção de hormônio adrenocorticotrófico após a inibição por *feed back* negativo causado por tumor adrenocortical (NELSON, et al., 2015).

4.7. Tomografia computadorizada e ressonância magnética

A ressonância magnética é apontada como a técnica mais sensível para visibilizar a hipófise, podendo identificar pequenas massas hipofisárias em metade dos cães com HAC hipófise dependente sem sinais neurológicos. Entretanto, tanto a tomografia computadorizada quanto a ressonância magnética podem apresentar limitações, como o alto custo e a necessidade de manter o animal anestesiado em torno de 1 a 2 horas, os quais na maioria das vezes encontram-se debilitados (JERICÓ et al., 2015).

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem ser aplicadas para avaliar a hipófise em casos de presença de macroadenoma, determinando tamanho e simetria das adrenais, podendo detectar a presença de trombo tumoral adrenal em vasos adjacentes. A ressonância magnética é superior à tomografia computadorizada para detectar tumores hipofisários pequenos, além de poder observar alterações associadas ao tumor como cistos, edema, hemorragia e necrose, e também para avaliação das adrenais (NELSON et al., 2015).

4.8. Teste de estimulação com Hormônio Adrenocorticotrófico

O teste de estimulação com ACTH é o melhor teste de triagem para diferenciar HAC espontâneo e iatrogênico. Em casos de HAC espontâneo, o teste de estimulação com ACTH identifica de forma segura, mais da metade dos cães com HAC adrenal-pituitário e em torno de 85% dos pacientes com HAC pituitário-dependente. Em alguns casos é possível constatar resultado falso-positivo e resultado falso-negativo, porém o falso-negativo é mais comum (MOONEY et al., 2015).

O teste com ACTH analisa a resposta da glândula adrenal em relação ao estímulo por ACTH exógeno. Antes da primeira aplicação de ACTH sintético é colhida uma amostra de sangue do paciente, logo após é realizada a aplicação na dosagem de 5 µg/kg, por via intravenosa, e após 1 hora da administração é realizada uma nova coleta para mensurar o cortisol sério. Cortisol sérico pós-aplicação de ACTH com valores superiores ou iguais a 21 µg/dL são compatíveis com hiperadrenocorticismismo espontâneo. Valores que variam de 16 a 21 µg/dL são classificados como suspeito e os pacientes devem ser retestados. Valores abaixo de 17 µg/dL são considerados normais (JERICÓ et al., 2015).

No entanto, o teste de estimulação com ACTH não diferencia de forma confiável os casos de HAC adrenal-dependente dos de HAC pituitário-dependente. A suspeita de hiperadrenocorticismismo não deve ser excluída com base em um teste que apresentam valores normais, se os sinais clínicos apresentados pelo paciente forem compatíveis com HAC. Eventualmente, um cão submetido a um longo período de estresse pode

desenvolver determinado grau de hiperplasia adrenal, que é capaz de induzir a uma resposta anormal ao ACTH. Por exemplo, isso pode ser observado em caso de diabetes melito e piometra, que, em tais condições, atinge uma resposta normal ao cortisol ao teste com ACTH, após a doença primária ser tratada (MOONEY et al., 2015).

4.9. Teste de supressão com baixa dose de dexametasona

O teste de supressão com baixa dose de dexametasona apresenta sensibilidade de 85 a 100% e uma média de 95% de exatidão na identificação de hiperadrenocorticismismo canino, entretanto, a presença de alguma patologia concomitante não adrenal aumenta o risco de se chegar a um resultado falso-positivo, diminuindo a particularidade para 73%. A administração de baixa dose de dexametasona gera um feedback negativo suficiente em cães sem alterações clínicas, causando supressão na liberação de ACTH hipofisário e, consequentemente, diminuindo a concentração de cortisol presente no plasma, por cerca de 24 a 48 horas (JERICÓ et al., 2015).

Para comprovação de HAC, o teste de supressão com baixa dose de dexametasona é mais confiável que o teste de estimulação com ACTH, visto que o resultado tem valor diagnóstico na maior parte dos casos de HAC adrenal-dependente, e em torno de 90 a 95% dos pacientes com HAC pituitário-dependente. Eventualmente observa-se resultado falso-negativo, sendo o falso-positivo mais comum. Para o diagnóstico de HAC iatrogênico, o teste com baixa dose de dexametasona não é tão seguro quanto o teste de estimulação com ACTH, e o exame demora em torno de 8 horas para ser concluído (MOONEY et al., 2015).

Ao realizar o teste com baixa dose de dexametasona, o médico veterinário deve garantir que todos os agentes estressantes sejam evitados, além disso, não deve ser realizado outros procedimentos até o final do teste, e o efeito clínico de outras alterações clínicas concomitantes devem ser levadas em consideração ao interpretar os resultados do teste. O médico veterinário pode utilizar fosfato dissódico de dexametasona ou dexametasona em polietilenoglicol. Deve-se realizar uma coleta de sangue posteriormente à administração de dexametasona, e repetir a coleta 4 e 8 horas após a administração de dexametasona, a administração deve ser realizada por via intravenosa, na dose de 0,01 mg/kg. Para o diagnóstico de HAC é utilizado o resultado da concentração sérica de cortisol após 8 horas da aplicação de dexametasona. Cães clinicamente saudáveis normalmente exibem valores séricos de *cortisol abaixo de 1,0 µg/dL*, em geral inferiores do que 0,5 µg/dL. Cães com HAC hipófise-dependente e tumores adrenocorticais que causam HAC, comumente apontam concentrações séricas de cortisol acima de 1,4 µg/dL após 8 horas da administração de dexametasona. Geralmente, uma concentração sérica de cortisol mais elevada depois de 8 horas da aplicação de dexametasona superior a 1,4 µg/dL aponta a existência de HAC. Concentrações de cortisol que variam de 1,0 a 1,4 µg/dL são consideradas inconclusivas. Os resultados de cortisol neste intervalo apontam o HAC se os sinais clínicos, o resultado do hemograma e urinálise e a razão cortisol/ creatinina urinária também reforçam a doença, no entanto casos onde o quadro clínico seja questionável não deve-se considerar como diagnóstico de HAC (Tabela 1) (NELSON et al., 2015).

Tabela 1. Interpretação do teste de supressão com baixa dose de dexametasona (adaptado de Nelson & Couto, 2015).

<i>Concentração de cortisol 4 horas após a administração de dexametasona</i>	<i>Concentração de cortisol 8 horas após a administração de dexametasona</i>	<i>Interpretação</i>
-	<1,0 µg/dL	Normal

-	1,0-1,4 µg/dL	Inconclusivo
<50% do valor pré	>1,4 µg/dL	HAC hipófise-dependente
-	>1,4 µg/dL e <50% do valor pré	HAC hipófise-dependente
<50% do valor pré	>1,4 µg/dL e >50% do valor pré	HAC hipófise-dependente ou HAC adrenal dependente

Ainda que as amostras coletas no momento basal e após 8 horas da aplicação de dexametasona sejam as mais importantes para diagnosticar HAC, outras amostras coletadas em horários intermediários (por exemplo: 2, 3 ou 4 horas após a administração de dexametasona), no decorrer do período de teste, também podem ser importantes para diferenciar a origem do hiperadrenocorticismismo (MOONEY et al., 2015).

Doses baixas de dexametasona inibem a liberação de ACTH pela hipófise e a concentração de cortisol em torno de 60% dos cães com HAC hipófise-dependente. Em aproximadamente 40% dos cães com HAC hipófise-dependente não ocorre a supressão e nem em cães que apresentam tumores adrenocorticais. A supressão é estabelecida como a concentração sérica de cortisol após 4 horas da administração de dexametasona abaixo de 1,4 µg/dL, a concentração sérica de cortisol menor do que 50% da concentração basal 4 horas após a administração de dexametasona ou após 8 horas da administração de dexametasona a concentração sérica de cortisol estiver menor do que 50% da concentração basal (NELSON et al., 2015).

4.10. Teste de supressão com alta dose de dexametasona

Ainda que cães com hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente apresentem resistência à ação de baixas doses de dexametasona (0,01 mg/kg IV), é esperado que doses mais altas (0,1 mg/kg IV) sejam eficientes para inibir elevados níveis de ACTH e, conseqüentemente, de cortisol mediante feedback negativo. De outro modo, os níveis de hormônio adrenocorticotrófico já estarão suprimidos de maneira crônica em cães que apresentam tumores adrenocorticais, não ocorrendo supressão do cortisol por meio de altas doses de dexametasona. O protocolo do teste de supressão com alta dose de dexametasona segue o mesmo utilizado com baixa dose. A supressão do cortisol 8 horas após a administração de dexametasona a níveis menores que 1,4 µg/dL é apontado como diagnóstico de hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente. A inexistência de supressão é aguardada em 100% dos casos de hiperadrenocorticismismo adrenal dependente. Contudo, também pode ocorrer torno de 20 a 30% dos casos de hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente. Sendo assim, esse método não é indicado como um teste confiável para determinar a origem do hiperadrenocorticismismo (JERICÓ et al., 2015).

4.11. Relação cortisol/ creatinina urinária

O cortisol é excretado por meio da urina. É ideal medir a concentração de cortisol na amostra de urina coletada no início do dia, pois retrata a secreção de cortisol de um longo período e, assim, leva a um resultado mais confiável ajustando as oscilações que ocorrem nas concentrações plasmática de cortisol (MOONEY et al., 2015).

A coleta da amostra de urina deve ser realizada em casa, evitando-se o estresse do animal, deve ser coletada pela manhã e conservada sob refrigeração até ser enviada ao laboratório para dosagem. Como a relação cortisol/ creatinina urinária pode variar de maneira considerável de um dia para o outro, é recomendado coletar no mínimo 5 amostras diferentes em dias consecutivos. Apesar de ser um teste muito sensível para identificar o

aumento da excreção de cortisol na urina de cães, ele também pode ser inespecífico, visto que 75% dos pacientes com patologias não adrenais podem apresentar valores elevados da relação cortisol/ creatinina urinária. Sendo assim, exibe elevado valor prognosticável negativo, ou seja, em cães apresentam relação cortisol/ creatinina urinária normal, pode-se excluir o diagnóstico de HAC. Na maior parte dos laboratórios, os valores de referência para mensurar a relação cortisol/ creatinina urinária não devem passar de 10 a 15 (JERICÓ, et al., 2015).

4.12. Concentração plasmática de ACTH

A especificação da concentração basal plasmática de ACTH não é utilizada para o diagnóstico de HAC, uma vez que muitos desses resultados encontram-se dentro dos valores de referências em cães com hiperadrenocorticismos. Porém, a determinação de uma só concentração basal plasmática de ACTH pode ajudar após o diagnóstico de HAC para diferenciar a sua causa. O hiperadrenocorticismos iatrogênico e tumores adrenocorticais suprimem a liberação de ACTH, e o hiperadrenocorticismos hipófise-dependente é consequência do excesso de liberação de ACTH. Pacientes com HAC adrenal dependente apresentam concentrações plasmáticas endógenas de ACTH inferiores aos valores de referência, preferencialmente indetectáveis, à medida que cães com HAC hipófise dependente devem exibir concentrações plasmáticas de ACTH na metade superior dos valores de referência ou acima do limite superior dos valores de referência. As concentrações plasmáticas de ACTH perto do limite inferior dos valores de referência podem ser descritas em cães com HAC adrenal dependente e HAC hipófise-dependente e não são diagnosticadas. Constantemente o momento da coleta de sangue não indica interferência no resultado (NELSON et al., 2015).

5. TRATAMENTO

Estão disponíveis para o tratamento de HAC tanto terapias cirúrgicas quanto medicamentosas, ao estabelecer o protocolo terapêutico deve-se levar em consideração a etiologia do hiperadrenocorticismos. Independentemente do tipo de HAC, é possível constatar a presença de drásticos sintomas clínicos, portanto, o principal objetivo do tratamento é diminuir os níveis de cortisol na corrente sanguínea. Uma drástica redução dos níveis de cortisol sanguíneo em um cão com hiperadrenocorticismos hipófise-dependente pode levar ao surgimento de um tumor hipofisário, ocasionando sinais neurológicos, como depressão, ataxia, inapetência, convulsão, cegueira e alteração no comportamento. Porém, ainda não está distinto se essa sintomatologia é secundária ao tratamento ou se é reflexo da evolução prejudicial do HAC. Para o HAC hipófise-dependente, a terapia medicamentosa é a mais indicada mundialmente. O tratamento cirúrgico pela técnica de hipofisectomia transesfenoidal vem sendo aperfeiçoada e utilizada somente em alguns países europeus, e apresentam resultados satisfatórios. Não existe fármaco que seja capaz de “curar” o hiperadrenocorticismos hipófise-dependente, sendo assim a terapia será de maneira contínua. O mitotano e, em especial, o trilostano, são as opções terapêuticas essenciais do HAC hipófise-dependente. O tratamento mais indicado para HAC adrenocortical primário é a adrenalectomia. Porém, alguns pacientes apresentam tumores inoperáveis, metástases ou condições de extrema debilitação para tal procedimento cirúrgico. Nesses casos, é recomendado a terapia medicamentosa com mitotano ou trilostano (JERICÓ et al., 2015).

5.1. Mitotano

Mitotano é um fármaco que destrói de maneira seletiva as zonas fasciculada e reticular, ainda que com propensão em preservar a zona glomerulosa. No Reino Unido, é essencial uma autorização para dar início ao tratamento com mitotano. Entretanto, deve ser utilizado somente no tratamento de HAC hipófise-dependente, quando o trilostano não gerou efeito, quando ocorre reações adversas ao trilostano ou quando outras doenças impedem a administração de trilostano (MOONEY et al., 2015).

O mitotano (o, p'DDD; Lysodren®) é considerado um tratamento quimioterápico eficaz para o hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente, além disso, é uma alternativa acessível à adrenalectomia no tratamento de tumores adrenocorticais que causam hiperadrenocorticismismo. Encontram-se dois protocolos terapêuticos: o primeiro é a abordagem tradicional, a fim de controlar o condição hiperadrenal sem provocar sinais clínicos de hipoadrenocorticismismo; o segundo protocolo é a adrenalectomia química, com a finalidade de destruir o córtex da adrenal e causar hipoadrenocorticismismo (NELSON et al., 2015).

Para dar início ao tratamento, o paciente passa pela fase de indução, onde a dose inicial recomendada para o tratamento de HAC hipófise-dependente é de 25 mg/kg 2 vezes por dia, administrada em média de 7 a 10 dias, até notar efeitos adversos que sugiram hipocortisolismo, como apetite seletivo, hiporexia, prostração, anorexia, vômito e diarreia, devendo suspender o fármaco por 7 dias, até a iniciação da fase de manutenção. Os tutores devem ser orientados a monitorar a ingestão de água, o apetite e o comportamento do animal, antes e durante o tratamento, com o objetivo de contribuir na detecção precoce de alterações clínicas e a conveniência de cessar a fase de indução antes dos período proposto de 7 a 10 dias. Cães apresentam sensibilidade individual ao mitotano durante o a fase de indução. Sendo assim, o tempo essencial para reduzir de maneira adequada a concentração de cortisol sanguíneo pode variar de 5 dias a 2 meses (JERICÓ et al., 2015).

O mitotano é um medicamento lipossolúvel e a absorção gastrointestinal é intensificada com a presença de gordura. Sendo assim, o mitotano torna-se mais eficaz se cada dose for triturada e misturada com óleo vegetal e fornecida juntamente com o alimento. A administração conjunta de prednisona (0,25 mg/kg SID) durante a fase de indução é questão que varia de acordo com cada conduta profissional. Em casos que a prednisona não é prescrita durante a fase de indução, é necessário, que o tutor tenha em mãos uma prescrição antes de iniciar o tratamento com mitotano, para caso de reações adversas ter acesso fácil a glicocorticoides. No período de indução o tratamento comumente é feito em ambiente doméstico, necessitando da atenção do tutor quanto ao comportamento do animal, apetite, consumo de água e surgimento de outras alterações clínicas são essenciais para o sucesso do tratamento. Geralmente a fase de indução acaba quando é possível notar a redução no apetite e consumo de água diário para uma média normal. O controle dos sinais clínicos é confirmado através do teste de estimulação com ACTH, onde o primeiro teste deve ser realizado de 5 a 7 dias após início da fase de indução, mesmo que o paciente continue apresentando sinais clínicos de HAC. O objetivo do tratamento é conseguir uma concentração sérica de cortisol de após a aplicação de ACTH de 2 a 5 µg/dL. O tratamento com mitotano e a execução semanal do teste de estimulação com ACTH não devem cessar até que a concentração sérica de cortisol após aplicação de ACTH atinja os valores desejados ou até que o paciente desenvolva sinais de hipocortisolismo (NELSON et al., 2015).

Na fase de manutenção, o mitotano não é mais administrado diariamente e sim aplicado semanalmente, na dose de 50 mg/kg, que pode ser dividida em 2 ou 3 vezes no decorrer da semana e dependendo do peso do animal. Mudanças na dose e na frequência (variando de 25 até 100 mg/kg/semana) da administração do mitotano, devem ser feitas conforme a sintomatologia clínica do paciente e o com o resultado do teste de estimulação com

ACTH. Ocorre recidiva em um prazo de 12 meses, que pode acometer em torno de metade dos casos tratados com mitotano. Para certificar-se de um bom controle terapêutico, deve-se realizar o teste de estimulação com ACTH e perfil bioquímico completo a cada 2 meses, e retornos mensais a princípio. O efeito colateral mais grave ligado ao tratamento com mitotano é hipoadrenocorticismo ou insuficiência adrenal, que pode ocorrer em 5 a 17% dos casos. A confirmação laboratorial ocorre por meio da constatação de hiperpotassemia e hiponatremia, e também com níveis basais de cortisol sérico abaixo de 1 µg/dL e após a aplicação de ACTH abaixo de 2 µg/dL. Nesses casos, o tratamento com mitotano deve ser interrompido e iniciar a reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides, além de um tratamento suporte, conforme necessidade de acordo com o quadro clínico do paciente (JERICÓ et al., 2015).

5.2. Trilostano

O trilostano tem como efeito a inibição da produção de cortisol e aldosterona. É o bloqueador enzimático favorito escolhido no protocolo terapêutico de HAC. Ele é eficaz em pacientes com HAC hipófise-dependente e adrenal dependente, sua eficácia é ótima, e o fármaco pode conter a sintomatologia clínica de HAC em cães por um longo tempo (mais de 12 meses). O trilostano é utilizado como a categoria terapêutica primária para tratar HAC hipófise dependente em cães, como opção em cães que o mitotano não é eficaz ou não pode ser administrado por problemas de sensibilidade, como alternativa de reverter algumas modificações metabólicas do HAC antes do procedimento de adrenalectomia em cães com tumores adrenocorticais e como uma alternativa medicamentosa para moderar os sinais clínicos em pacientes com tumores adrenocorticais metastáticos (NELSON et al., 2015).

A dose inicial recomendada do trilostano é de 2 a 6 mg/kg SID, preconizando a administração após a refeição, para uma boa absorção. Entretanto, diversos protocolos terapêuticos foram propostos, com doses que oscilam de 0,5 mg/kg BID a 20 mg/kg SID. Possivelmente as concentrações disponíveis do trilostano (cápsulas de 10, 30, 60 e 120 mg) causaram essa grande divergência na posologia. No entanto, a média da dose na maioria dos trabalhos ficou entre 2,8 a 7,3 mg/kg SID. Porém, ultimamente tem-se recomendado a administração de dose ainda menores e administradas a cada 12 horas, dado que o efeito do trilostano sobre o cortisol basal e após aplicação de ACTH é inferior a 20 horas na maior parte dos casos, chegando ao ápice de ação em média de 1,5 a 3 horas após a administração oral (JERICÓ et al., 2015).

Uma maneira eficaz de monitorar a terapia é realizar exame físico em torno de duas semanas após o começo da terapia com trilostano para garantir que não ocorra o desenvolvimento de alterações relacionadas ao hipocortisolismo. Também é indicado a realização de teste de estimulação com ACTH e a mensuração sérica de eletrólitos 4 semanas após o início do tratamento com trilostano, em torno de 4 horas após a administração do fármaco. Além disso, o tutor deve ser orientado a coletar uma amostra de urina pela manhã para o teste de relação cortisol/ creatinina urinária. Os objetivos do tratamento são a melhora clínica inibindo o desenvolvimento da doença, a inexistência de resposta adrenocortical ao teste com ACTH e relação cortisol/ creatinina urinária normal. Os resultados do teste de estimulação com ACTH são importantes, pois são usados para ajustar a dose de trilostano. Ao controlar a condição hiperadrenal, os pacientes submetidos ao tratamento com trilostano devem ser avaliados a cada 3 a 4 meses, com teste de estimulação com ACTH, avaliar a concentração sérica de eletrólitos e mensurar a relação cortisol/ creatinina urinária. No entanto, quando houver a constatação de sinais clínicos de hipercortisolismo ou hipocortisolismo os exames devem ser realizados imediatamente. Os efeitos adversos podem incluir vômito, letargia, modificações nas concentrações de eletrólitos associados com hiperadrenocorticismo. Foi relatado um pequeno número de cães com HAC permanente, que acredita-se ser

causado por necrose adrenocortical induzida pela administração do trilostano. Em alguns cães também relatou-se morte aguda após a administração de trilostano. Ainda não se sabe a causa dessas mortes, porém, podem estar associadas a doenças concomitantes, como uma hepatopatia (NELSON et al., 2015).

Geralmente, cães idosos com hiperadrenocorticismo adrenal dependente, que apresentam extrema debilitação ou altos níveis de concentração de cortisol após administração de ACTH, podem ter uma sobrevida menor. A escolha terapêutica entre mitotano e trilostano não irá afetar o tempo de sobrevida do paciente com hiperadrenocorticismo adrenal dependente, pois o trilostano é um fármaco com efeitos adversos menos frequentes e mais leves que o mitotano (ARENAS et al., 2014).

5.3. Cetoconazol

O cetoconazol inibe a esteroidogênese adrenal de forma reversível. A dose inicial recomendada é de 5 mg/kg BID, e alterações subsequentes na dose são fundados de acordo com os resultados de teste de estimulação com ACTH que deve ser realizado de 10 a 14 dias, ainda no decorrer do tratamento. A finalidade do tratamento são semelhantes aos citados para o trilostano. Cerca de 20 a 25% dos pacientes não respondem ao fármaco, por causa da má absorção intestinal. Os efeitos adversos são especialmente causados pelo hipocortisolismo e incluem inapetência, letargia, vômito e diarreia. Lamentavelmente, é difícil controlar a sintomatologia clínica de HAC sem causar hipocortisolismo (NELSON et al., 2015).

5.4. Selegilina

Selegilina (L-deprenil) é um inibidor da IMOA (monoamina oxidase) e sendo assim inibe a secreção de ACTH pois aumenta o tônus dopaminérgico no eixo hipotálamo-hipófise. Considera-se que a perda de dopamina e a consequente elevação na liberação de ACTH sejam uma provável causa de HAC hipófise-dependente. No Reino Unido o uso de selegilina não é permitido para tratar HAC, seu uso só é permitido para tratar distúrbios comportamentais. A dose recomendada para tratar cães com HAC é de 1 mg/kg, por via oral, SID. Caso não ocorra resposta adequada após 2 meses, deve-se aumentar a dose para 2mg/kg SID. Se ainda assim, esta dose se mostrar ineficaz, recomenda-se utilizar tratamento alternativo. Não é indicado a administração de selegilina em pacientes com HAC hipófise-dependente e concomitante pancreatite, diabetes melito, doença renal, insuficiência cardíaca e outras doenças graves. Também não recomendado a administração juntamente com outros fármacos IMAO, antidepressivos tricíclicos ou opioides (MOONEY et al., 2015).

A eficácia desse fármaco na terapia de HAC hipófise-dependente é, de no máximo 20%. A maior parte dos cães com HAC hipófise-dependente apresentam tumor hipofisário, sem alterações no controle de neurotransmissores da função hipotalâmica-hipofisária. Os níveis de concentração de uma anfetamina endógena, a feniletilamina, são encontradas em maiores quantidades em cérebros de pacientes tratados com selegilina. Isto pode causar uma melhora no nível de atividade do cão e na suas interações com os tutores, independentemente de qualquer melhora na condição hiperadrenal (NELSON et al., 2015).

5.5. Outros fármacos

Vários outros fármacos têm sido sugeridos para o tratamento de HAC hipófise-dependente, incluindo a cipro-heptadina, metirapona, cabergolina e aminoglutetimida. Alguns desses fármacos não demonstram eficácia, outros não foram extensamente investigados, em geral, são classificados opções de tratamentos inferiores em

comparação ao trilostano e ao mitotano. O ácido retinoico pode ser administrado na dose de 2 mg/kg, via oral SID, visto que, mostra-se eficaz no controle de HAC hipófise-dependente, pois causa redução nos níveis de ACTH sanguíneo e, conseqüentemente, do cortisol circulante, sendo possível também, observar redução no tamanho do tumor corticotrófico em alguns pacientes (JERICÓ et al., 2015).

5.6. Adrenalectomia

Os cães com HAC adrenal-dependente apresentam um bom prognóstico é possível realizar a remoção cirúrgica completa do tumor. Entretanto, os pacientes com HAC adrenal-dependente não tratados estão sujeitos a complicações cirúrgicas, por causa de um maior risco anestésico, hipercoagulabilidade e do baixo tônus muscular. A cicatrização primária da ferida cirúrgica lenta, mas dificilmente ocorre dano da ferida. A topografia e os vasos sanguíneos adjacentes dificultam a exposição e remoção cirúrgica da glândula adrenal. Além do mais, a maioria dos tumores de adrenal são muito friáveis e hemorrágicos. Sendo assim, a adrenalectomia unilateral necessita de experiência e habilidade consideráveis. Comumente é possível a constatação de hipoadrenocorticism agudo pós operatório decorrente da atrofia da glândula contralateral preexistente. Com isso, é indispensável instalações e cuidados intensivos no pós operatório. Os cães submetidos à adrenalectomia bilateral precisam de um protocolo terapêutico para hipoadrenocorticism para o resto da vida (MOONEY et al., 2015).

Recentemente relatou-se que, em um curto prazo pós adrenalectomia eletiva em pacientes que não recebem tratamento médico pré-operatório, a taxa de mortalidade e as complicações são baixas. Pacientes com HAC adrenal-dependente costumam apresentar hipercoagulabilidade. Desse modo, geralmente é realizado um protocolo de heparinização pré-operatória no paciente que será submetido à adrenalectomia, a fim de evitar o risco de tromboembolia pulmonar. Porém, a heparinização pode representar um risco de hemorragia operatória. Em decorrência desse risco, recomenda-se realizar um teste de hipercoagulabilidade como ferramenta de avaliação pré-operatória. Outra ferramenta importante é a tomografia computadorizada contrastada, que deve ser realizada no pré-operatório facilitando a identificação de alterações morfológicas e oferecendo informações precisas para o planejamento cirúrgico e avaliação de risco, fornecendo uma imagem detalhada das glândulas adrenais e suas estruturas adjacentes (APPELGREIN et al., 2020).

Durante e após a cirurgia, é necessário suplementar o paciente com glicocorticoides e algumas vezes, com mineralocorticoides. Para isso, uma escolha coerente é administração de hidrocortisona na dose de 5 a 10 mg/kg, intravenosa, QID ou na forma de infusão contínua na taxa de 0,5 mg/kg/h, também pode se utilizar dexametasona na dose de 0,1 a 2 mg/kg, intravenosa, QID. Tal terapia deve ser interrompida gradativamente ao longo de semanas a meses, conforme os resultados do teste de estimulação com ACTH, monitoramento de eletrólitos e avaliação do apetite (MOONEY et al., 2015).

6. PROGNÓSTICO

O prognóstico para pacientes com hiperadrenocorticism hipófise-dependente, vai depender do estado clínico geral do paciente e das possíveis complicações ligadas ao hipercortisolismo, como tromboembolismo pulmonar, cetoacidose diabética, pancreatite, além do empenho do tutor com a continuidade do tratamento, levando em consideração a dedicação e as condições financeiras para aquisição dos fármacos e realização dos exames periódicos, para monitoramento apropriado do paciente. A expectativa de vida fica em torno de 2 a 4 anos, tanto para pacientes tratados com mitotano quanto para os que são tratados com trilostano, contudo esse prazo pode ser maior para cães acometidos mais jovens, pois apresentam menor risco de complicações

decorrentes de doenças geriátricas, insuficiência cardíaca congestiva ou doença renal crônica. Paciente com adenomas adrenocorticais apresentam um prognóstico melhor do que aqueles diagnosticados com adenocarcinomas. Cães submetidos à adrenalectomia, que não apresentam metástases, exibem uma expectativa de vida superior à do HAC hipófise-dependente (JERICÓ et al., 2015).

7. CONCLUSÃO

O HAC é uma doença constatada com bastante frequência na clínica de pequenos. Apesar de ser uma endocrinopatia que apresenta vários sinais clínicos e avança de maneira lenta, deve ser diagnosticada com o auxílio da anamnese detalhada, exame físico e laboratoriais. Os exames laboratoriais são sugestivos e ajudam na diferenciação de outras patologias. A realização de testes endócrinos e ultrassonografia ajudam a determinar a origem do hiperadrenocorticismismo. Ao estabelecer o protocolo terapêutico é necessário considerar a etiologia do HAC. Porém, independentemente do tipo de HAC, o principal objetivo do tratamento é diminuir os níveis de cortisol na corrente sanguínea, uma vez que não existe fármaco capaz de curar o HAC. Ainda que o protocolo terapêutico exija muita dedicação e empenho do tutor por ser de maneira contínua, é um procedimento muito eficaz, podendo levar o paciente a uma sobrevida de qualidade e saudável.

8. REFERÊNCIAS

APPELGREIN, C.; HOSGOOD, G.; DRYNAN, E.; NESBITT, A. **Short-term outcome of adrenalectomy in dogs with adrenal gland tumours that did not receive pre-operative medical management.** Australian Veterinary Journal. School of Veterinary Medicine, Murdoch University, Perth, Australia, 2020.

ARENAS, C.; MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENZA, M.D. **Long-Term Survival of Dogs with Adrenal-Dependent Hyperadrenocorticism: A Comparison between Mitotane and Twice Daily Trilostane Treatment.** American College of Veterinary Internal Medicine, 2014.

Beltrami J. C.; Balda A. C. Hipertensão arterial sistêmica em cães com hiperadrenocorticismismo – estudo retrospectivo. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 13, n. 2, p. 47-47, 10 nov. 2015.

CRIVELLENTI, L.; BORIN-CRIVELLENTI, S. **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais.** 2ª ed. São Paulo: MedVet, 2015.

DE MOURA, F.T.B. **Hiperadrenocorticismismo Canino: Abordagem Diagnóstica e Terapêutica.** Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, 2015.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; REUSCH, C.E.; MONCRIEFF, J.C.R.F.; BEHREND, E.N. **Canine and Feline Endocrinology.** 4ª ed. Printed in the United States of America: Elsevier, 2015.

JERICÓ, M.M.; ANDRADE NETO, J.P.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos.** 1ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

KLEIN, B.G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária.** 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

TILLEY, L.; SMITH JR., F. **Consulta veterinária em 5 minutos: Espécie canina e felina**. 5ª ed. Barueri: Manole, 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE. Glândulas supra-renais. Disponível em: <http://fisiovet.uff.br/glandulas-supra-renais/>. Acesso em: 23 de março de 2020.