Investigação

QUAL O SEU DIAGNÓSTICO?

MV. Paula B. Costa^{1*}, MV. Suellen Maia², Ana Júlia Carvalho³, MV. Patrícia A. Scarabucci¹

MV. MSc. Dr^a. Sofia Borin-Crivellenti¹

¹ Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG.

² Residente do Hospital Veterinário da Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca, SP

Autor para correspondência: Pós-Graduação em Saúde Animal, Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Av. Pará, 1720, Umua-rama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902, e-mail: paulabarbosacosta@hotmail.com.

Prévia

Cadela, sênior, Poodle, castrada, com histórico de ganho de peso, polifagia, poliúria e polidipsia há 2 anos

Caso Clínico

Foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade de Franca (UNIFRAN), uma paciente da espécie canina, fêmea, castrada, Poodle, 12 anos, com histórico de ganho de peso pós-castração, polifagia, poliúria, polidipsia e dificuldade de locomoção. A paciente coabita com outro animal assintomático e apresenta vacinação e vermifugação atualizadas. O animal não apresenta antecedentes mórbidos e se alimenta de ração e comida caseira.

As alterações detectadas ao exame físico foram luxação patelar grau III/IV, abdômen abaulado, telangiectasia e hepatomegalia à palpação abdominal. Ademais, apresentava úlcera de córnea profunda no olho direito com dificuldade de cicatrização e rarefação pilosa no dorso, cabeça, pescoço e membros.

Figura 1. Rarefação pilosa no dorso (A e B), presença de úlcera de córnea no teste de fluoresceína (C) e vasos dilatados abdominais (telangiectasia) (D).

Após avaliação física detalhada, foram solicitados hemograma (tabela 1), perfil bioquímico incluindo lipidograma (tabela 2), urinálise (amostra obtida por cistocentese – tabela 3) e ultrassonografia abdominal como exames complementares.

Tabela 1. Dados do eritrograma, leucograma e trombograma.

	Resultado	Valores de Referência
para a espécie canina**		
Hemácias (x106/ μ L)	5,0	5,5-8,5
Hematócrito (%)	34,0	37-55
Hemoglobina (g/dL)	12,4	12-18
VCM (fl)	68,0	60-77
CHCM (%)	24,8	31-36
Plaquetas (cél/ μ L)	945.000	180.000-400.000
Leucócitos (cél/ μ L)	26.200	6.000-18.000
Neutrófilos Bastonetes (cél/ μ L)	0	0-500
Neutrófilos Segmentados (cél/ μ L)	25.414	3.600-18.000
Linfócitos (cél/ μ L)	524	720-5.400
Monócitos (cél/ μ L)	262	180-1.800
Eosinófilos (cél/ μ L)	0	120-1.800
Basófilos (cél/ μ L)	0	0-500

Tabela 2. Dados referentes à avaliação bioquímica sérica.

	Resultado	Valores de Referência
para a espécie canina**		
ALT (U/L)	101,5	21-102
FA (U/L)	254	20-156
Albumina (g/L)	3,0	2,6-4,0
Ureia (mg/dL)	39,7	15-65
Creatinina (mg/dL)	0,7	0,5-1,5
Colesterol total (mg/dL)	235,0	135-270
Triglicérides (mg/dL)	114,2	27-115

Tabela 3. Dados referentes à urinálise.

Densidade	1,026	1,015 a 1,045
pH	6,5	5,5 a 7,0
Proteínas	Traços	Traços
Glicose	Traços	Negativo
Bilirrubina	Traços	Negativo
Sangue Oculto	Traços	Negativo
Cetonas	Traços	Negativo
Urobilinogênio	Traços	Negativo
Hemácias	11-13	0-5/CGA
Leucócitos	1-2	0-8/CGA
Células	Raras células epiteliais de descamação	
Cilindros	Raros cilindros granulosos	Variável com pH
Cristais	Raros cristais fosfato amoníaco magnésiano e alguns cristais de fosfato amorfo	

A ultrassonografia abdominal revelou hepatomegalia, além de aumento da ecogenicidade do fígado, adrenais direita e esquerda medindo respectivamente 1,6 e 1,7 cm de comprimento e 0,7 cm de espessura, sem alterações na ecogenicidade.

- 1 Qual o seu diagnóstico?
- 2 Quais são os achados clínicos mais comuns dessa doença?
- 3 Quais as alterações laboratoriais mais frequentes?
- 4 Quais exames complementares poderiam ser solicitados?
- 5 Quais os testes endócrinos que existem e como utilizá-los?
- 6 Como diferenciar as formas da doença?
- 7 Qual é o tratamento?

1. Qual o seu diagnóstico?

O caso refere-se ao hiperadrenocorticismismo (HAC) ou síndrome de Cushing. É considerada uma enfermidade endocrinológica que está relacionada ao aumento da concentração de glicocorticoides circulantes (MARCO et al. 2012) que, assim como no caso descrito, acomete mais cães das raças Poodle, Dachshund, Beagle, Terrier e Boxer com idade superior a 6 anos (HEILER, 2006; REUSCH, 2005).

O diagnóstico do HAC é feito baseado no histórico, sinais clínicos e achados do exame físico e complementares (BEHREND et al. 2013). A doença pode ser classificada como ACTH-dependente, quando há produção exacerbada de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, resultando em hiperestimulação da adrenal, ou como ACTH-independente, quando a estimulação excessiva da adrenal advém da própria glândula. Além disso, há uma terceira classificação que se refere à administração indiscriminada de glicocorticoide exógeno (hiperadrenocorticismismo iatrogênico) (HESS, 2010; NELSON, 2015).

A exposição contínua e elevada de cortisol pode resultar em poliúria, polidipsia, polifagia, aumento de volume abdominal e obesidade. Outras alterações correlacionadas são hepatomegalia, alopecia simétrica bilateral, hiperpigmentação cutânea, pelagem fina, fraqueza muscular, letargia e, em machos, pode ocorrer atrofia testicular (BEHREND e KEMPPAINEN, 2001). A paciente do caso desenvolveu poliúria e polidipsia, achados encontrados em aproximadamente 80% a 91% dos animais acometidos com HAC. Tais alterações ocorrem em virtude dos glicocorticoides contribuírem para a diminuição da reabsorção tubular de água através do aumento da filtração glomerular e do fluxo sanguíneo aos rins, e interferirem tanto na produção quanto na interação do hormônio antidiurético (ADH) com seus receptores renais. A polifagia, sinal também marcante na paciente, está provavelmente relacionada aos efeitos orexígenos dos corticoides (FELDMAN et al. 2004).

O aumento de peso do conteúdo abdominal deve-se também ao efeito do excesso de cortisol circulante, o qual causa uma nova distribuição do tecido adiposo em regiões como o fígado, torna a bexiga constantemente repleta e dilatada e leva a hipotonicidade da musculatura abdominal, contribuindo para a manifestação de um abdome penduloso, abaulado e com vasos abdominais visíveis (telangiectasia). Nesse relato foi possível perceber que a paciente apresentava sinais clínicos clássicos do HAC, associados a outros não tão comuns como frouxidão do ligamento patelar, pele fina ("pele de papiro") e anestro (BEHREND et al. 2013).

Distúrbios respiratórios, como dispneia e ofegação, também podem ser observados em cães com HAC. Eles podem ocorrer por diversos prováveis mecanismos, dentre eles: broncopneumonia, mineralização pulmonar e tromboembolismo pulmonar. Este último deve receber uma maior atenção, uma vez que pode ser caracterizado de forma crônica ou ainda por angústia respiratória aguda, e levar o animal ao óbito (FELDMAN et al. 2004; BERRY et

al. 2000).

Animais que apresentam HAC ACTH-dependente podem apresentar comprometimento tanto do hipotálamo quanto do tálamo por compressão tumoral oriunda do crescimento do adenoma hipofisário. Tal(is) compressão(ões) podem causar alterações neurológicas tais como: atitude letárgica e apática, ataxia, deambulação, compressão da cabeça, deambulação em círculos, mudanças comportamentais, epilepsia e estupor (LITTMAN, 2004). Blatter et al. salientam ainda que quando há compressão do quiasma óptico pelo macroadenoma, alguns animais pode desenvolver cegueira súbita. Além disso, outros fatores presentes na doença, tais como hipercortisolemia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia, também podem culminar em danos na retina.

Outro achado importante relacionado à hipercortisolemia é a hipertensão arterial. A paciente em questão apresentou ao diagnóstico uma pressão arterial sistólica (PAS) de 180 mmHg, e embora essa relação ainda não tenha sido bem esclarecida na literatura, sabe-se que os glicocorticoides alteram o débito cardíaco e elevam a resistência periférica vascular (SMETS et al. 2010).

3. Quais as alterações laboratoriais mais frequentes?

Costuma-se dizer que o HAC causa um conjunto clássico de alterações hematológicas e bioquímicas, mas é importante destacar que ausência de alguma(s) alteração(ões) não elimina a suspeita diagnóstica da doença.

Na hematologia, é comum observar o leucograma de estresse, caracterizado por leucocitose por neutrofilia (sem desvio à esquerda), eosinopenia e linfopenia, como no relato deste caso. Além disso, há a predisposição de trombocitose secundária, por fatores neoplásicos e inflamatórios, podendo originar processos trombóticos. A trombocitose instalada no relato pode advir da

Discussão

2. Quais são os achados clínicos mais comuns?

Antes de mesmo de elencar quem são os sinais clínicos do HAC, é importante salientar que podem ocorrer por anormalidades primárias na adrenal ou hipófise, ou, ainda de forma iatrogênica, e que nenhum sinal clínico é considerado característico da doença. Ademais, é indicado investigar HAC quando estiver presente no animal um ou mais sinais clínicos dos descritos a seguir (BEHREND et al. 2013).

liberação de epinefrina, que causa contração esplênica gerando um aumento transitório plaquetário, por consequência da ação glicocorticoide (NEEL et al. 2012). Não há um consenso sobre qual antiplaquetário e/ou trombolítico usar. Entende-se que a escolha depende da formação do trombo, da prevenção e dos sinais clínicos presentes. Em casos de paresia em membros pélvicos por trombos em aorta distal perceberam boa resposta com o uso de varfarina (0,05-0,2 mg/kg/SID – dose inicial) com ou sem antiplaquetários. No caso em questão optaram pelo uso do antiplaquetário clopidogrel (0,5-4 mg/kg/SID) por evitar a reatividade plaquetária, uma vez que o HAC está relacionado com a hipercoagulabilidade e perda de proteína anticoagulante antitrombina (AT) (WINTER et al. 2012).

A hipercortisolemia também causa aumento na enzima fosfatase alcalina (FA) em 85 a 90% dos casos, devido a isoenzima induzida pelo corticoide que está presente no canalículo biliar. É esperado encontrar valores acima de 1000 UI/L, o que não se refere a gravidade da doença ou à morte hepatocelular (NELSON, 2015; PETERSON, 2007). No caso citado a paciente apresentou apenas um leve aumento da atividade da enzima FA, por isso se enfatiza a necessidade da avaliação do contexto em geral, pois nem sempre todas as alterações são exuberantes (BEHREND et al. 2013).

A hiperglicemia pode ser um achado em animais portadores de hipercortisolismo. Em alguns casos de HAC não diagnosticados ou crônicos, pode ocorrer resistência insulínica devido a competição pelo mesmo receptor do glicocorticoide, o que induz o aumento da glicemia sérica. Porventura, o caso relatado, não houve alteração em glicemia (HESS, 2010).

A densidade urinária abaixo da concentração mínima, caracteristicamente entre 1,018 e 1,020 em cães com acesso livre à água, é outro fator correlacionado ao HAC e que foi visto no caso citado. Como citado anteriormente, o cortisol interfere direta e indiretamente na produção e interação do hormônio antidiurético e em alguns casos de macroadenoma pituitário, há ainda a compressão do lobo posterior com consequente diminuição da liberação do hormônio antidiurético, resultando em diabetes insipidus central (BEHREND et al. 2013; PETERSON, 2007). A cistite é uma frequente complicação presente em cães com HAC. Bacteriúria e leucocitúria são marcos importantes para a suspeita de cistite nestes pacientes, porém, salienta-se que a densidade urinária baixa (frequentemente isostenúria ou minimamente concentrada) e os efeitos antiinflamatórios dos glicocorticoides interferem na visualização das bactérias e células inflamatórias da urina, podendo mostrar-se falso negativo. Por isso sugere-se sempre realizar urocultura e antibiograma, em casos de suspeita de HAC (NELSON, 2015).

4. Quais exames complementares poderiam ser solicitados?

Para confirmar o diagnóstico do HAC é imprescindível dosar o cortisol sanguíneo. Outros exames complementares agregam valores no diagnóstico, tal como, a radiografia abdominal auxilia na visibilidade da hepatomegalia, enquanto na torácica pode observar calcificação de brônquios (mineralização) e se houver, calcificação de adrenais. O ultrassom tem a finalidade de mensurar as glândulas adrenais, especialmente a espessura dos polos cranial e caudal. Quando normais não excedem 2 cm de comprimento e em relação ao polo caudal, cães com peso inferior a 10 kg apresentam valores de até 0,54 cm de largura, cães entre 10-30 kg tem valores inferiores ou iguais a 0,68 cm e cães com peso superior a 30 kg podem apresentar valores inferiores ou iguais a 0,80 cm (SOULSBY et al. 2015). Alteração em simetria, irregularidade e

invasão de estruturas adjacentes podem ser achados indicativos de neoplasias adrenais (BEHREND et al. 2013; NELSON, 2015). No caso descrito, considerando que o animal tem menos que 10 kg, observou aumento tanto do comprimento quanto da espessura dos polos caudal e cranial, sendo 1,7 cm e 0,7 cm na adrenal esquerda e 1,6 cm e 0,7 cm adrenal direita, respectivamente. A hiperplasia da adrenal é atribuída à intensa produção de cortisol devido ao hiperadrenocorticismismo ACTH-dependente. Exames como tomografia computadorizada e ressonância magnética auxiliam no prognóstico e escolha do tratamento. Ademais, são indicados antes de qualquer procedimento de adrenalectomia, quando há indícios de metástase ou invasão em veia cava por neoplasia e adrenais com mais de 4 cm de espessura em polo caudal (BEHREND et al. 2013).

5. Quais os testes endócrinos que existem e como utilizá-los?

Existem vários tipos de testes endócrinos como triagem. Os mais rotineiros são estimulação com ACTH, supressão com baixa dose de dexametasona e a razão creatinina/ cortisol urinário. Os primeiros testes citados avaliam o eixo hipofisário-adrenal através da dosagem sérica de cortisol após a estimulação ou supressão do mesmo (NELSON, 2015; BORIN-CRIVELLENTI, 2015). A razão creatinina/cortisol urinário também pode ser usada, porém esse exame não avalia o eixo, apenas reflete o acúmulo de cortisol que é excretado pela urina em relação à creatinina ao longo de um período, por isso é preferível utilizar com outro exame hormonal. É um teste mais viável para excluir a endocrinopatia caso a suspeita seja baixa, pois sua sensibilidade é considerada alta (GILOR e GRAVES, 2011).

O teste de estimulação com ACTH consiste na administração de ACTH sintético numa dosagem capaz de estimular ao máximo as glândulas adrenais a secretarem o cortisol (5 µg/kg). A via de

administração do hormônio pode ser a intravascular ou a intramuscular, e a interpretação do teste inclui a dosagem de cortisol basal (pré-teste) e a dosagem de cortisol 1 hora ou 2 horas, dependendo da via escolhida, respectivamente, após a administração do hormônio exógeno (BORIN-CRIVELLENTI, 2015). Cães que apresentam diagnóstico positivo para a forma espontânea da doença no teste em questão, possuem a dosagem de cortisol pós-ACTH elevada ($> 22 \mu\text{g/dL}$), a ponto de indicar uma responsividade exagerada das glândulas adrenais. No caso de interesse por suspeitar de ACTH-dependente foi utilizado o teste de estimulação com ACTH. Sendo assim, após a estimulação com ACTH o cortisol basal que era de $3,19 \mu\text{g/dL}$, resultou em pós-ACTH de $63,4 \mu\text{g/dL}$. Destaca-se que a eficiência diagnóstica do teste de estimulação com ACTH é maior para o HAC hipófise-dependente (HACHD) uma vez que, no HAC adrenal-dependente (HACAD) somente 55% dos casos respondem dessa forma. Além disso, por não possuir uma sensibilidade acentuada, um resultado negativo no teste de estimulação com ACTH não deve ser usado para descartar a doença (BEHREND et al. 2013; GILOR e GRAVES, 2011).

O teste de supressão com baixa dose de dexametasona é considerado o teste de escolha para o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo devido a sua acurácia. Consiste na administração de dexametasona intravenosa na dose de $0,01 \text{ mg/kg}$, dose esta suficiente para suprimir a secreção de ACTH por uma glândula hipofisária saudável e consequentemente diminuir os valores séricos de cortisol. A mensuração do cortisol é feita antes da administração do fármaco (cortisol basal), e após 4 e 8 horas desse procedimento (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

O teste de supressão com alta dose de dexametasona segue o mesmo princípio do teste anterior, porém, considerando que possa ocorrer uma inadequada supressão em pacientes com HACHD submetidos ao teste de supressão com baixa dose, administra-se a dose de $0,1 \text{ mg/kg}$ de dexametasona intravenosa, avaliando a concentração sérica de cortisol basal e 8 horas após, e cerca de 75% desses pacientes respondem a supressão (BEHREND et al. 2013; GILOR e GRAVES, 2011)

6. Como diferenciar as formas da doença?

A diferenciação dos tipos de HAC pode ser realizada por meio de testes endócrinos, embora nenhum teste seja 100% preciso. Associação do histórico do paciente, uma anamnese detalhada e verificação de sinais clínicos compatíveis também são critérios importantes para essa investigação (GILOR e GRAVES, 2011).

O teste com supressão com baixa dose de dexametasona é utilizado para diagnosticar e diferenciar o hiperadrenocorticismismo, tendo 90% de sensibilidade e especificidade. Caso não ocorra a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal 8 horas após a administração de dexametasona, tem-se o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo. A diferenciação somente pode ser confirmada em situações de supressão após 4 e/ou 8 horas com valores inferiores a $1,4 \mu\text{g/dL}$ e/ou 50% do cortisol basal, na qual podemos suspeitar fortemente que o HAC é hipófise-dependente. A dosagem do cortisol feita no teste de supressão com alta dose de dexametasona deve ser realizada impreterivelmente nos animais com HAC. O objetivo é diferenciar hiperadrenocorticismismo hipófise dependente (HACHD) e hiperadrenocorticismismo adrenal dependente (HACAD). A diferenciação ocorre da mesma forma que no teste de supressão por baixa dose de dexametasona (GALLGHER, 2014).

O teste de estimulação com ACTH tem maior especificidade e menor sensibilidade quando comparado ao teste de supressão com dexametasona. Entretanto, é o teste padrão ouro para

o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo iatrogênico e hipoadrenocorticismismo; pois em ambos os casos a administração do hormônio adrenocorticotrófico sintético não será capaz de estimular a produção de cortisol e a curva do cortisol estará, após a estimulação, no limite inferior ou abaixo do ideal. Salienta-se que este teste é muito útil e também pode ser utilizado para confirmar hiperadrenocorticismismo espontâneo. Os valores que resultarem acima de $24 \mu\text{g/dL}$ pós-ACTH condizem com hiperatividade das glândulas adrenais. Porém, é infactível a classificação do HAC apenas com teste de estimulação (NELSON, 2015).

Por fim, a mensuração de ACTH endógeno é um método eficiente para a diferenciação entre HACHD e HACAD, em que valores normais ou aumentados seriam encontrados no HAC hipófise dependente e, valores diminuídos, no HACAD. No entanto, o custo do exame é bastante oneroso e requer uma manipulação especial da amostra para obtenção de resultados confiáveis, inviabilizando a utilização do método na rotina (GILOR e GRAVES, 2011).

7. Qual é o tratamento?

O tratamento depende da causa do distúrbio. No caso de HAC iatrogênico deverá investigar a origem primária do uso constante da medicação. E, a partir disso, averiguar a possibilidade de substituir a medicação por outros medicamentos que não suprimam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. (BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

Nos casos de HACAD a adrenalectomia cirúrgica é o tratamento de escolha, desde que não haja sinais de metástase e alto risco de tromboembolismo. Destaca-se que devido à atrofia da adrenal contralateral à adrenal neoplásica, a suplementação com glicocorticoides a partir do momento que ocorreu a identificação do tumor adrenal é imprescindível para reduzir as chances de Crise Addisoniana no trans e pós-cirúrgico. Inicia-se com a administração de dexametasona em infusão intravenosa contínua por 6 horas na dose de $0,1\text{-}0,2 \text{ mg/kg}$. Posteriormente, diminui-se a frequência

para cada 12 horas na dose de 0,02 mg/kg/dia até que o animal possa receber a medicação por via oral, utilizando a prednisona na dose 0,25-0,5mg/kg, que deverá ser reduzida gradativamente dentro de 3 a 4 meses. A associação de mineralocorticoides ainda está em debate na Crise Addisoniana. Mas é essencial nos casos em que o animal desenvolveu hipoadrenocorticismismo primário e tem por consequência da deficiência desse hormônio a hiponatremia e hipercalemia. A hidrocortisona é também uma excelente opção por apresentar a vantagem de atuar como mineralo e glicocorticoide, apresenta curta duração e pode ser usada intravenosa 5-10mg/kg. Caso o tumor envolva apenas uma das adrenais, o glicocorticoide poderá ser suspenso assim que a adrenal não acometida se tornar funcional novamente. No entanto, na adrenalectomia total, os pacientes deverão receber tratamento vitalício para hipoadrenocorticismismo (KLEIN e MARK, 2010; NELSON, 2015)

A destruição da zona reticular e fasciculada da córtex da adrenal também pode ser uma opção. Este procedimento visa destruir completamente o córtex das adrenais por meio da administração de fármaco. Ela consiste na administração do mitotano (75-100 mg/kg/dia- dividida em 3-4 doses, com alimento para garantir boa absorção intestinal) por 25 dias seguidos, em conjunto com a prednisona (0,25-0,5 mg/kg) por via oral a cada 12 horas, e o acetato de fludrocortisona (0,02 mg/kg/dia) dividido em duas doses, para evitar deficiência de mineralocorticóides. Após o período de 25 dias, o paciente deve receber terapia para hipoadrenocorticismismo (NELSON, 2015).

No tratamento medicamentoso do HACHD pode-

se fazer uso do mitotano ou do trilostano. O mitotano é um fármaco adrenocorticolítico que é usado em duas fases, indução e manutenção. Na indução ocorrerá a destruição do córtex adrenal por meio da administração de mitotano na dose de 25-50 mg/kg/dia (dividida em duas doses) durante cerca de 7 a 14 dias. Dentro desse período, realizam-se testes de estimulação com ACTH a fim de atingir valores de cortisol basal e pós-ACTH entre 2 e 5µg/dL.(NELSON, 2015; BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

A partir desse momento, a fase de manutenção é iniciada e o mitotano é utilizado na dose de 50 mg/kg/semana, dividido em 2 ou 3 doses semanais com o mesmo objetivo anterior (concentrações de cortisol pós-ACTH entre 2 e 5µg/dL). O teste de estimulação com ACTH deverá ser realizado após 30 dias do início da manutenção, e após 3-6 meses, sempre que houver mudança da dose ou frequência do fármaco e manutenção do cortisol dentro dos valores desejados (NELSON, 2015; BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

O trilostano tem ação adrenocorticostática, ou seja, inibe a produção de cortisol. Apresenta menores efeitos colaterais e leva a maior sobrevida, e, por isso, tem sido usado como droga de primeira escolha para o tratamento do HACHD. A terapia envolve a administração por via oral após alimentação de uma dose diária de 2-12 mg/kg, ou a dose fracionada (1-6 mg/kg) a cada 12 horas, a qual tem evidenciado melhores resultados no controle da produção de cortisol. A monitoração com exames clínicos, bioquímicos e com o teste de estimulação com ACTH após 10, 30 e 90 dias do início da terapia é feita com intuito de manter o cortisol sérico pós-ACTH entre 2-5 µg/dL. Considerando o efeito rápido do trilostano, preconiza-se que os testes de estimulação sejam realizados após 4-6 horas da sua administração da droga, pois é o pico de maior ação do medicamento (nadir) (NELSON, 2015; BORIN-CRIVELLENTI, 2015). Após alcançada a meta, a monitoração deve ser feita a cada 3-4 meses (salvo indícios de recidiva e descompensação clínica). No relato descrito, o valor ideal ainda não havia sido atingido, entretanto

já havia ocorrido melhora clínica e diminuição do cortisol pós-ACTH para 17 µg/dL após 2 meses de tratamento.

Cetoconazol e o cloridrato de selegilina (L-deprenil®) também são fármacos que possuem indicação de literatura para tratamento do HAC, porém apresentam baixo desempenho quando comparados ao mitotano e trilostane. Aliás, independentemente da modalidade de tratamento medicamentoso escolhido, é importante que os proprietários tenham sempre em mãos a dose de glicocorticoides (prednisona 0,25-0,5 mg/kg), já calculada em comprimidos e disponíveis durante todo o tratamento, caso o animal desenvolva sinais adversos compatíveis com hipoadrenocorticismismo, tais como náuseas, vômitos, diarreias, apatia, fraqueza, tremores, inapetência e/ou anorexia (NELSON, 2015; BORIN-CRIVELLENTI, 2015).

Outro fármaco que tem sido estudado que é a cabergolina. Ela é um agonista do receptor D2 da dopamina, e a eficácia quanto aos efeitos antineoplásicos está sendo avaliada em humanos, uma vez que descreve-se a presença de receptores D2 nos adenomas corticotróficos. Em estudos com cães, o tratamento com a cabergolina foi útil em aproximadamente 42% dos pacientes que apresentavam HACHD, nos quais houve melhora dos sinais clínicos, ausência de efeitos colaterais e normalização da produção de ACTH (e consequentemente do cortisol), redução do tamanho do tumor hipofisário e aumento da sobrevida dos animais (CASTILLO et al. 2008).

REFERÊNCIAS

- Behrend E, Kemppainen R. 2001. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Vet. Clin. N. Am.: Small Anim. Pract.* 31: 985-1003.
- Behrend EN, Kemppainen RJ, Clark TP. et al. 2002. *Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs: a survey of internists and dermatologists.* J. Am. Vet. Med. Assoc. (220): 1643-1649.
- Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R. et al. 2013. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 27:1292–1304
- Berry CR, Hawkins EC, Hurley KJ. et al. 2000. Frequency of pulmonary mineralization and hypoxemia in 21 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of veterinary internal medicine.* 14 (2): 151-56.
- Blatter MF, Prado AD, Gallelli MF. et al. 2012. Blindness in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism: Relationship with glucose, cortisol and triglyceride concentration and with ophthalmic blood flow. *Research in Veterinary Science.* 92: 387–392
- Castillo VA, Gómez NV, Laila JC. et al. 2008. Cushing's disease in dogs: Cabergoline treatment. *Research in Veterinary Science.* 85: 26–34.
- BORIN-CRIVELLENTI. 2015. Endocrinologia. Crivellenti LZ, Borin-Crivellenti S. *Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais.* 2. ed. São Paulo: Medvet. pp. 108-115/129-131.
- Doc. eletrônico (internet): Gallagher A. 2014. Demystifying Tests for Hyperadrenocorticism. 4 p. Disponível em http://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/attachments/ASK_Demystifying%20Tests%20for%20HAC.pdf [Acessado em 05/2017].
- Feldman EC. 2004. Hiperadrenocorticism. In: ETTINGER SJ; FELDMAN EC. *Tratado de medicina interna veterinária.* 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. v.2. Cap. 154. pp. 1539 – 1568.
- Feldman EC, Nelson RW, Richard WN. et al. 2004. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. *Canine & Feline Endocrinology.* 252-357.
- Gilor C, Graves TK. 2011. Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. *Topics in Companion Animal Medicine.* 26(2).
- Heiler H. 2006. Glândulas endócrinas. In: REECE WO. *Fisiologia dos animais domésticos.* 12
- Hess RS. 2010. Insulin Resistance in Dogs. *Vet Clin Small Anim.* 40: 309–316
- Klein SC, Mark EP. 2010. Canine hypoadrenocorticism: part II. *The Canadian Veterinary Journal* 51.2: 179.
- Littman MP. 2004. Hipertensão. *Tratado de Medicina Interna Veterinária.* 1 (50): 186-189.
- Marco VD, Carvalho LR, Billerbeck AEC. et al. 2012. Germline mutation analysis of Tpit in Poodle dogs with ACTH-dependent hyperadrenocorticism. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 64 (4)
- Neel JA, Snyder L, Grindem CB. 2012. Thrombocytosis: a retrospective study of 165 dogs. *Vet Clin Pathol.* 41: 216-222.
- Nelson RW, Couto G. 2015. Distúrbios Endócrinos: Doenças da Adrenal. In: Nelson RW, Couto G. *Medicina Interna de Pequenos Animais.* Cap 53. 833-840.
- Peterson ME. 2007. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice.* 22: 2-11
- Reusch CE. 2005. Hyperadrenocorticism. In ETTINGER S.J.; FELDMAN E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 6. ed. Philadelphia: Elsevier Inc. pp. 1592-1611.
- Soulsby SN. et al. 2015. Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size compared to body weight in normal dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound.* v. 56, n. 3, p. 317-326.
- Smets P, Meyer E, Maddens B. et al. 2010. Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney. *General and Comparative Endocrinology.* 169: 1–10
- Winter RL. et al. 2012. Aortic thrombosis in dogs: presentation, therapy, and outcome in 26 cases. *Journal of Veterinary Cardiology.* 14.2: 333-342.

Investigação

Hiperadrenocorticism: Qual o seu diagnóstico?

Hyperadrenocorticism: What is your diagnosis?

RESUMO

Hiperadrenocorticism é uma das endocrinopatias mais frequente em pequenos animais, principalmente nos cães. Caracteriza-se por aumento das concentrações de glicocorticoides circulantes oriundo de alteração adrenais, hipofisária ou de forma iatrogênica. Essa enfermidade leva a alterações clínicas importantes tais como poliúria, polidipsia, polifagia, ganho de peso e doenças dermatológicas crônicas. São necessários testes hormonais específicos e exames complementares (hematológicos, bioquímicos, ultrassonográficos, urinários, entre outros) para diagnosticar a doença. O tratamento depende da causa e visa maior qualidade de vida para o paciente.

Palavras-chave: endocrinologia, canino, pituitária, glândulas adrenais.

ABSTRACT

Hyperadrenocorticism is one of the most important and frequent endocrinopathies of small animals, especially in dogs. It is characterized by an increase in circulating glucocorticoid concentrations due to adrenal, pituitary or iatrogenic changes. This disease leads to important clinical changes such as polyuria, polydipsia, polyphagia, gain weight and chronic skin diseases. Specific hormonal tests and complementary tests such as hematological, biochemical, ultrasonographic and urinary evaluations are required to diagnose the disease. The treatment depends on the cause and aims at a higher quality of life for the patient.

Key words: endocrinology, canine, pituitary, adrenal glands.