

HIPERADRENOCORTICISMO ATÍPICO EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA.

ATYPICAL HYPERADRENOCORTICISM IN DOGS: LITERATURE REVIEW

¹PANINI, L. F., ¹PANICHI, A. C. O., ¹CAXILE, A. C. G., ²ROMÃO, F. G.

¹Discente do Curso de Medicina Veterinária – Faculdades Integradas de Ourinhos – FIO/FEMM

²Docente do Curso de Medicina Veterinária – Faculdades Integradas de Ourinhos – FIO/FEMM

RESUMO

Hiperadrenocorticism (HAC) também conhecida como Síndrome de Cushing é a endocrinopatia mais comum nos cães. É uma patogenia que leva a alterações fisiológicas e bioquímicas no organismo do animal acometido. Existem dois tipos de endocrinopatias as dependentes da pituitária e as dependentes da adrenal. Comumente o animal com hiperadrenocorticism, apresenta alguns sinais clínicos como abdome distendido, letargia, respiração ofegante, fraqueza muscular, poliúria, polidipsia e polifagia. No entanto existem casos em que o animal apresenta apenas sinais de alopecia, como nos animais acometidos pelo hiperadrenocorticism atípico onde os mesmos não possuem sinais clínicos, mas apresentam alterações nos precursores de cortisol. Este trabalho tem como objetivo esclarecer os principais aspectos do hiperadrenocorticism atípico auxiliando no diagnóstico do paciente.

Palavras-chave: Cães. Hiperadrenocorticism. Atípico.

ABSTRACT

Hyperadrenocorticism (HAC) also known as Cushing's syndrome is the most common endocrinopathy in dogs. It is a pathogenesis that leads to physiological and biochemical changes in the affected animal's body. There are two types of endocrinopathy, the pituitary and the adrenal dependent respectively. Usually the animal with hyperadrenocorticism show some clinical signs such as distended abdomen, lethargy, wheezing, muscle weakness, polyuria, polydipsia and polyphagia. However, there are cases which the animal shows only signs of alopecia, as in animals affected by atypical hyperadrenocorticism which they do not have clinical signs but shows alterations in cortisol precursors. This study aims to clarify the main differences between hyperadrenocorticism and atypical hyperadrenocorticism, helping in the patient diagnosis.

Keywords: Dogs. Hyperadrenocorticism. Atypical.

INTRODUÇÃO

A glândula adrenal é dividida em duas áreas principais: cortical e medular. Esta última representa 10 a 20% da glândula e o córtex de 80 a 90%. O córtex da adrenal é dividido em três zonas: glomerulosa, fasciculada e reticular, responsáveis pela produção de hormônios esteroidais (glicocorticóides e mineralocorticóides) (DUKES, 1993).

O Hiperadrenocorticism atípico (HAC) canino é uma doença endócrina severa, definida como uma exposição crônica a níveis elevados de glicocorticóides, na qual a apresentação clínica é indispensável para o seu diagnóstico final e para uma terapia eficaz. Atualmente é considerada a endocrinopatia de maior ocorrência, acometendo em sua maioria, a espécie canina (MARTINS, 2015).

Esta patologia pode estar associada à secreção exacerbada de ACTH pela hipófise, sendo classificado em Hipófise dependente ou associado a uma doença primária da glândula adrenal, o qual se denomina hiperadrenocorticismos dependente de adrenal (HAD), Pode também estar relacionado à produção ou administração excessiva de cortisol no organismo, ou seja, uma forma iatrogênica (COUTO, 2006).

Sugere-se que há uma deficiência relativa nas enzimas 21- β -hidroxilase ou 11- β -hidroxilase, necessárias à síntese de cortisol, esta, provoca acúmulo de precursores esteroidais, que podem causar os sinais clínicos dessa doença ou ser desviados para vias metabólicas alternativas, causando excesso em outros hormônios esteroidais. Sendo assim, cães que apresentam a forma atípica de HAC apresentam concentrações séricas de cortisol normais e aumento de um ou mais hormônios esteroides adrenocorticais intermediários, há um desequilíbrio na síntese dos precursores de cortisol (COUTO, 2006).

Uma das manifestações características do HAC atípico é a Alopecia X em que são observadas apenas anormalidades cutâneas, como alopecia bilateral simétrica e hiperpigmentação (FERREIRA, 2016).

O HAC espontâneo é uma doença de cães idosos com mais de 6 anos de idade. As raças mais predispostas são todos os tipos de Poodle, Dachshund, várias raças de Terrier, Pastor Alemão, Beagle e Labrador, mas as raças Boxer e Boston Terrier também podem apresentar. Não há predisposição sexual (FERREIRA, 2016).

O hiperadrenocorticismos atípico ainda está sendo estudado para diferenciá-lo das demais variações da doença, o trabalho tem como objetivo esclarecer os principais aspectos do hiperadrenocorticismos atípico auxiliando no diagnóstico.

METODOLOGIA

Para a realização desta revisão foram utilizados trabalhos de revisão de literatura retirados do Google Acadêmico e Scielo e livros de veterinária, como Rhodes de dermatologia e Nelson e Couto de clínica médica.

DESENVOLVIMENTO

Anatomia e fisiopatologia

Adrenais:

As glândulas adrenais são pequenos órgãos ovoides e encapsulados, situados cranio-medialmente aos rins e geralmente envoltos em gordura peritoneal (LEAL, 2008).

Os glicocorticoides são produzidos na forma endógena pelas glândulas adrenais, estas se localizam cranialmente aos rins. A glândula possui duas porções, cortical e medular (TEIXEIRA, 2014).

O tecido medular possui células cromafins (secretores), que tem em sua composição epinefrina e norepinefrina. Já o tecido cortical possui três camadas correspondentes: glomerular, fasciculada e reticular. (BARBOSA, 2016). A zona glomerular é responsável pela produção de mineralocorticosteroides, aldosterona e desoxicorticosterona. As zonas fasciculada e reticular secretam glicocorticoides, que tem como principal representante o cortisol. Para a biossíntese dos esteroides adrenais o colesterol é a substância fundamental (BARBOSA, 2016).

A biossíntese dos produtos adrenais é estimulada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário adrenal através de um mecanismo de feedback negativo, liberando cortisol, que atua na hipófise (TEIXEIRA, 2014).

Esteroides:

As enzimas envolvidas pertencem à família das citocromo P-450 oxigenase, encontrando-se envolvidas em todas as reações enzimáticas até à produção de cortisol (CUNNINGHAM, 2008)

A síntese dos hormônios adrenais envolve as vias clássicas para a biossíntese dos esteroides, sendo o colesterol o principal precursor (SILVA, 2013).

Regulação dos mecanismos de secreção hormonais:

A taxa de secreção de cada hormônio é controlada por um sistema de auto-controle. A libertação de secreção do cortisol é iniciada pela excitação do hipotálamo por diferentes tipos de stress mantendo o metabolismo interno em homeostase. O cortisol, por sua vez, quando em excesso, tem efeito de *feedback* negativo sobre o hipotálamo, para diminuir a formação e a libertação da hormônio corticotrofina (CRH), e, sobre a hipófise anterior, para diminuir a formação da ACTH. A diminuição da síntese destes dois hormônios leva a uma diminuição da estimulação das adrenais na

produção de cortisol, no sentido de manter, a sua concentração dentro dos valores normais (CUNNINGHAM, 2004).

O Hiperadrenocorticismo atípico como dito anteriormente, causa anomalias cutâneas que são caracterizadas como um dos únicos sinais clínicos dessa patologia. O hormônio sexual mais mencionado como possível causa do HAC atípico é a progesterona (MARTINS, 2015).

Sinais Clínicos

Os sinais clínicos mais comuns nos cães com hiperadrenocorticismo são poliúria, polidipsia, polifagia, abdome distendido, alopecia endócrina, fraqueza muscular leve e letargia. Como anormalidades clinicopatológicas de cães com HAC destacam-se leucocitose por neutrofilia, linfopenia, eosinopenia, aumento sérico da fosfatase alcalina e alanina aminotransferase, hiperglicemia, hipercolesterolemia e hipostenúria ou isostenúria (COUTO, 2006). Estes podem variar muito, dependendo da duração e da gravidade do excesso de cortisol, podendo apresentar também hepatomegalia (FRANK, 2015).

Os sinais clínicos mimetizam o HAC (hiperadrenocorticismo), na realização do ultrassom abdominal, nota-se que as glândulas adrenais estão normais, ou ligeiramente aumentadas (COUTO, 2006).

Um dos sinais clínicos que pode ocorrer são manifestações na pele do animal, estas manifestações ocorrem sem alterações em exames de sangue e urina, que apresentam valores normais, não correspondentes a nenhuma alteração clínica. Este sinal é chamado de alopecia X por não ter nenhum resultado compatível com uma doença específica (FIEGENBAUM, 2013).

Diagnóstico

Sabe-se que mesmo que um animal apresente os sinais clínicos da doença, considera-se que este está em fase de desenvolvimento do quadro ou pode estar acometido com o hiperadrenocorticismo atípico (oculto); modalidade da síndrome cujos testes diagnósticos específicos não se demonstram eficientes; tornando necessária a dosagem de hormônios sexuais que pode ser realizada através de um painel andrológico ou de dosagens específicas para hormônios como a 17-hidroxiprogesterona (MARTINS, 2015).

Um dos testes utilizados para diagnosticar o HAC em pequenos animais é fazer o teste de 17-hidroprogesterona, ele é o principal precursor do cortisol que responde ao teste de estimulação por ACTH (LEAL, 2008).

É importante no processo de diagnóstico, obter informações sobre o diagnóstico diferencial da doença, pela semelhança existente entre o quadro clínico de Cushing e o de outras afecções. Sintomas como a alopecia ou Poliúria e Polidipsia, incluem no diagnóstico diferencial certas doenças como a diabetes mellitus, a acromegalia, a diabetes insipida, afecções renais e hepáticas, o hipotireoidismo, os tumores testiculares/ovários e a hipercalcemia. Uma vez eliminada a hipótese de outras afecções, a suspeita de hiperadrenocorticismo deverá ser confirmada por exploração funcional da adrenal e do eixo hipotalâmico- hipofisário (LEAL, 2008).

O teste de estimulação pelo hormônio adrenocorticotrófico consiste na administração de um análogo sintético da ACTH, o qual vai estimular a secreção de cortisol endógeno pelas adrenais. Na prática corrente, o análogo de síntese mais utilizado é o (Acetato de Tetracosactido), cuja administração é feita por via intramuscular ou endovenosa. O teste baseia-se na capacidade de resposta das adrenais, a qual está relacionada com o tamanho e atividade das mesmas. Assim, nos casos de hipertrofia destas glândulas endócrinas, a resposta ao teste de ACTH é superior à resposta fisiológica do organismo (RHODES, 2005).

A 17-hidroprogesterona é um dos esteroides intermediários produzidos quando o colesterol é metabolizado em cortisol. Tem sido a hipótese de que alguns cães com hiperadrenocorticismo podem ter anormalidades apenas na concentração sérica de 17-hidroprogesterona. Esta anormalidade bioquímica pode resultar de uma deficiência relativa nas enzimas necessárias para a síntese de cortisol (como 21 β hidroxilase ou 11 β hidroxilase) após a síntese de 17-hidroprogesterona, causando a acumulação de precursores de esteroides proximais ao bloqueio na via sintética. Alternativamente, a 17-hidroprogesterona pode ser o esteroide primário sintetizado por um tumor adrenocortical (BENITAH, 2005).

As concentrações elevadas de um ou mais precursores de esteroides podem causar sinais clínicos ou podem ser desviadas em caminhos metabólicos alternativos e causar excessos em outros hormônios esteroides como a androstenediona. A 17-hidroprogesterona é uma progestina com atividade de glicocorticoides intrínseca que também pode aumentar a biodisponibilidade do cortisol, deslocando-a da proteína de ligação ao cortisol. Sugeriu-se que a medição das concentrações séricas de 17-

hidroprogesterona após a administração de ACTH pode auxiliar no diagnóstico de hiperadrenocorticismo em cães (BENITAH, 2005).

No cão com hiperadrenocorticismo, o aumento de cortisol é muito superior ao observado em um cão saudável. Já nos casos de Cushing iatrogênico, a cortisolemia basal é baixa, e a resposta a ACTH é quase inexistente (LEAL, 2008).

O teste de supressão pela dexametasona (em dose baixa) baseia-se na administração de um glicocorticoide e consequente avaliação da sensibilidade do eixo hipotálamo-hipofisário ao efeito supressor do mesmo. É utilizada a dexametasona, a qual tem uma ação 30 vezes superior ao cortisol. Fisiologicamente, a dexametasona deverá exercer uma ação de feedback negativo sob o eixo hipotalâmico-hipofisário, inibindo, durante algumas horas, a síntese de ACTH e consequentemente a de cortisol (LEAL, 2008).

O teste de baixa dose de dexametasona é um teste de triagem mais sensível para diagnosticar a síndrome de Cushing em cães. O teste é realizado através da administração de dexametasona 0,01 mg/kg, IV, e medido as concentrações de cortisol no soro em 0, 4 e 8h após a administração de dexametasona (FOWLER, 2017).

Em cães normais, a concentração de cortisol deve suprimir menos de 1 a 1,4 µg/dL, após 8 horas da administração de dexametasona. Os últimos estudos indicam que a concentração de cortisol permanece suprimida pelo menos 16 h em cães normais após administração IV de dexametasona. O teste irá resultar em uma triagem mais sensível para HAC (FOWLER, 2017).

A dose mínima encontrada no animal depois de estímulo com ACTH foi de 1µg/kg, sendo em menor quantidade do que em animais estimulados com dose de 5µg/kg, sugerindo assim que os animais acumulam cortisol em seu organismo. A avaliação do eixo foi adequada mesmo utilizando doses mais baixas, assim o custo do exame se torna menor com a mesma eficácia dos testes utilizados com 5µg/kg descritos em literatura. (MARTINS, 2017).

Tratamento

São utilizados Inibidores da estereidogênese, como o trilostano, um esteróide sintético sem atividade hormonal. Age como antagonista reversível da enzima 3-β-hidroxiesteroide-desidrogenase (3β-HSD), o trilostano bloqueia a transformação da pregnenolona em progesterona durante a estereidogênese (FIEGENBAUM, 2013).

Ocorre a redução do cortisol, conseqüentemente ao tratamento com trilostano, ocorrendo então, aumento da concentração sanguínea de ACTH (RHODES, 2005).

O trilostano apresenta uma atividade máxima 4 a 6 horas após a sua administração, chegando a 12 horas de duração máxima podendo ser utilizado nos casos de hiperadrenocorticismo, seja ele primário ou secundário (LEAL, 2008).

Atualmente é o bloqueador enzimático mais utilizado no tratamento do hiperadrenocorticismo, utilizado como alternativa em cães em que o mitotano é ineficaz ou não pode ser usado devido a problemas de sensibilidade (COUTO, 2015).

O mitotano é um fármaco causa necrose progressiva das zonas fasciculada e reticular do córtex da adrenal, diminuindo o nível sérico de cortisol sem afetar a zona glomerulosa (RODRIGUES, 2010).

O protocolo do tratamento com mitotano ocorre em duas fases: fase de indução e fase de manutenção. A fase de indução consiste na administração de 30 a 50 mg/kg/dia (PO) dividido em duas doses diárias durante 7 a 14 dias que resulta na destruição rápida do tecido adrenal. A fase de manutenção é utilizada para evitar a recorrência dos sinais clínicos e consiste na administração de 30 a 50 mg/kg PO semanalmente divididos em 2 a 3 doses diárias (FIEGENBAUM, 2013).

O mitotano pode apresentar efeitos adversos como: letargia, inapetência, vômito. Sinais neurológicos como: ataxia, andar em círculos, estupor e cegueira aparente. Também podem ocorrer sinais de superdosagem como: hipocortisolismo, anorexia, diarreia e fraqueza (COUTO, 2015).

Apesar de poder ocorrer efeitos adversos, o tratamento com o mitotano possui eficácia favorável de 80% nos casos de Hiperadrenocorticismo atípico (LEAL, 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O hiperadrenocorticismo atípico ainda é uma variação da doença em pesquisa, causando sinais clínicos discretos, assim as informações sobre o diagnóstico baseiam-se pela alteração dos precursores de cortisol e alterações de hormônios sexuais, dando ênfase nas principais características da doença e diferenciando o hiperadrenocorticismo. Assim pode-se utilizar o tratamento mais adequado, sendo mitotano ou trilostano, garantindo uma terapia ideal para cada animal.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, Y. G. et al. Hiperadrenocorticismo em cão: Relato de caso. **Pub. Vet.**, Teresina, v. 10, n. 6, p. 460-465, Junho 2016. ISSN: 1982-1263.

DA SILVA, R. G. **Estudo de vinte casos de hiperadrenocorticismo no cão**. Lisboa 2013. 55 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

FERREIRA, T. R. **Hiperadrenocorticismo canino: revisão de literatura**. Porto Alegre 2016. 55 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

FIGENBAUM, L. C. **Hiperadrenocorticismo em cães: uma abordagem dermatológica**. Porto Alegre 2012. 50 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

FRANK, L. A. et al. Serum Cortisol Concentrations in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism and Atypical Hyperadrenocorticism. **J. Vet. Intern. Med.**, Tennessee, n. 29, p. 193-199, 2015.

FREITAS, P. F.; VILLANOVA, R. B.; CAVALCANTE, C. Z. Perfil epidemiológico, laboratorial e ultrassonográfico do hiperadrenocorticismo canino - estudo retrospectivo. **Medicina Veterinária e Zootecnia**, São Paulo, p. 88.

LEAL, R. O. **Abordagem ao diagnóstico do hiperadrenocorticismo canino: A importância dos testes funcionais - estudo retrospectivo de 8 casos clínicos**. Lisboa 2008. 148 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Técnica de Lisboa.

MARTINS, C.; JERICÓ, M. M. Uso de baixa dose de ACTH sintético no teste de estimulação da função adrenal para o diagnóstico e controle do hiperadrenocorticismo canino: avaliação da eficácia diagnóstica. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 3, n. 37, p. 241-247, 2017.

MARTINS, R. C. Uso de baixa dose de ACTH sintético no teste de estimulação da função adrenal para o diagnóstico de hiperadrenocorticismo canino- avaliação da eficácia diagnóstica. **Congresso Nacional de Iniciação Científica**, Ribeirão Preto, p. 1-4.

RISTIC, J. M. E. et al. The Use of 17-Hydroxyprogesterone in the Diagnosis of Canine Hyperadrenocorticism. **J. Vet. Intern. Med.**, Cambridge, n. 16, p. 433-439, 2002.

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

RHODES, H. K. **Dermatologia de pequenos animais**, 1ª ed- Rio de Janeiro: Revinter, 2005.

FOWLER, K. et al. Extended low dose dexamethasone suppression test for diagnosis of atypical cushing's syndrome in Dogs. **Domestic Animal Endocrinology**, Chicago, 2017.

RODRIGUES, E. E.; GUIZZO, M. G.; COSTA, F. E.; BISNETO, G. P. J.; OLIVEIRA, T. S.; GONZÁLEZ, D. H. F.; POPPL, A. G. Hiperadrenocorticism associado com linfossarcoma hepático em cão –relato de caso. **Veterinária em Foco**, v.7, n.2, 2010.

BENITAH, N. et al. Evaluation of serum 17-hydroxyprogesterone concentration after administration of ACTH in dogs with hyperadrenocorticism. **JAVMA.**, v. 227, n. 7, p. 1095-1101, Outubro 2005.