

CENTRO UNIVERSITÁRIO CAMPO REAL
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

FERNANDA SERBAI

**ENDOCRINOPATIA DA ADRENAL E DIFERENCIAL DIAGNÓSTICO EM
CADELA: RELATO DE CASO**

GUARAPUAVA-PR

2022

FERNANDA SERBAI

**ENDOCRINOPATIA DA ADRENAL E DIFERENCIAL DIAGNÓSTICO EM
CADELA: RELATO DE CASO**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Medicina
Veterinária do Centro Universitário
Campo Real, como parte das exigências
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina Veterinária.**

**Professora Orientadora: Aline Aparecida
da Silva**

GUARAPUAVA- PR

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

S482e Serbai, Fernanda.
 Endocrinopatia da adrenal e diferencial diagnóstico em cadela:
 relato de caso. / Fernanda Serbai, 2022.
 47 f. ; il.

 Orientador: Aline Aparecida da Silva

 Monografia (Graduação)–Centro Universitário Campo Real,
 Guarapuava, 2022

 1. Cães. 2. Cortisol. I. Centro Universitário Campo Real. II.
 Título.

Feita pelo bibliotecário Eduardo Ramanauskas

CRB9 -1813

CRB14 - 1702

TERMO DE APROVAÇÃO

Centro Universitário Campo Real

Curso de Medicina Veterinária

Relatório Final de Estágio Supervisionado

Área de estágio: Clínica médica e cirúrgica de pequenos animais

ENDOCRINOPATIA DA ADRENAL E DIFERENCIAL DIAGNÓSTICO EM CADELA: RELATO DE CASO

Acadêmico: Fernanda Serbai

Orientadora: Aline Aparecida da Silva

Supervisor: Adriana Cristina Tussi

O presente Trabalho de Conclusão de Curso foi apresentado e aprovado com nota _____(__,__) para obtenção de grau no Curso de Medicina Veterinária, pela seguinte banca examinadora:

Prof.^a Orientadora: Aline Aparecida da Silva

Prof.(a):

Prof.(a):

Dezembro de 2022

Guarapuava- PR

Dedico este trabalho ao meu pai, Dorico Serbai. Para você, com todo meu amor e saudade.

AGRADECIMENTOS

Chego ao final desta etapa com o coração cheio de gratidão, recordando de tudo e todos que me acompanharam durante estes anos de graduação.

Meus maiores agradecimentos são a Deus, Quem me capacitou e me permitiu viver meu sonho de me tornar médica veterinária. Que minhas bênçãos sejam para abençoar!

Nem todos os “obrigadas” seriam suficientes para a pessoa que mais me apoiou, que esteve comigo desde o primeiro dia do curso, e ao longo desses 6 anos de formação acreditou em mim mais do que eu mesma. Ele quem me fez ver o melhor em mim a cada vez que desacreditei, desanimei, que ouviu todo o choro e toda comemoração a cada vitória. Ao meu amor, meu noivo e melhor amigo Douglas, você é essencial em minha vida!

À minha família, que é minha base na vida. Minhas irmãs Daiane, Tatiani, e meu irmão Mario, obrigada por sempre acreditarem em mim, por apoiarem minhas escolhas e serem amigos e refúgio em todas as horas!

Ao meu pai Dorico, que partiu deste mundo cedo demais. Ele me apoiou tanto e se orgulhava da filha que seria veterinária. Para sempre vai estar em meu coração.

Minha mãe Maria, que me deu a vida, me cuidou, e pelas suas mãos hoje sou quem sou. Pai e mãe, esta conquista é nossa, obrigada por tudo!

Às equipes de trabalho onde realizei a monitoria e o estágio final, Real Vet e clínica Guapekas, a experiência que obtive na vivência da veterinária foi única e guardo com muito carinho!

Aos meus professores que fizeram toda a diferença na minha vida profissional e pessoal, Helton, Patrícia e Yana, vocês são sensacionais e foram essenciais neste momento!

À minha professora orientadora por quem tenho imensa admiração, Aline Aparecida Silva, obrigada por me aceitar, pelos conselhos e por me guiar neste grande desafio.

E a todos os outros amigos que se fizeram presentes, que me apoiaram, torceram por mim e participaram desta fase da minha vida, sempre grata por ter vocês!

*Não a nós, Senhor, nenhuma glória para nós, mas sim ao Teu nome, por Teu amor
e por Tua fidelidade!*

Salmos 115:1

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Clínica Veterinária Guapekas.....	13
Figura 2. Cesárea com fetos mortos e torção uterina em cadela da raça Pit Bull.	18
Figura 3. Excisão de tumor cutâneo em região mamária, posteriormente diagnosticado como lipossarcoma em cadela SRD de 6 anos.	18
Figura 4. Extração de anzol em olho esquerdo de gato.	19
Figura 5. Corte histológico da glândula adrenal.	22
Figura 6. Controle da liberação de glicocorticoide. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio liberador de corticotrofina.	24
Figura 7. Tumor em pituitária aumentando a secreção de ACTH e cortisol, causando hiperplasia das glândulas adrenais. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico	25
Figura 8. Tumor em adrenal resultando em superprodução de glococorticóides e atrofia da glândula contralateral.....	26
Figura 9. canino fêmea, raça Lhasa Apso, apresentando distensão abdominal em atendimento clínico.	36
Figura 10. Imagem ultrassonográfica de cão apresentando adrenomegalia bilateral.	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Procedimentos ambulatoriais acompanhados em cães e gatos no período de estágio.....	15
Tabela 2. atendimentos clínicos acompanhados em cães e gatos no período de estágio. .	15
Tabela 3. Testes sorológicos positivos de doenças infectocontagiosas realizados em consultas.	16
Tabela 4. Exames complementares realizados em caninos e felinos durante o período de estágio.....	16
Tabela 5. Procedimentos cirúrgicos acompanhados durante período de estágio.	17

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH Adrenocortrófico

ADH Antidiurético

ALT Alanina aminotransferase

CRH Corticotrofina

ECG Eletrocardiograma

FA Fosfatase alcalina

HAC Hiperadrenocorticismo

HAD Hiperadrenocorticismo adrenal dependente

HPD Hiperadrenocorticismo pituitária-dependente

IECA Inibidores da enzima conversora de angiotensina

ITU Infecção do trato urinário

PA Pressão arterial

RCCU Razão cortisol:creatina urinária

RM Ressonância magnética

SBDD Supressão com baixa dose de dexametasona

TC Tomografia computadorizada

TeACTH Teste de estimulação com hormônio adrenocortrófico

TSDDDB Teste de supressão com dexametasona em doses baixas

US Ultrassonografia

RESUMO

O presente trabalho relata um caso clínico de endocrinologia em cão, acompanhado durante o estágio final para conclusão do curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário Campo Real. As atividades do estágio foram desenvolvidas na área de clínica médica e cirúrgica de pequenos animais sob a orientação da professora Aline Silva e supervisão da médica veterinária Adriana Cristina Tussi. São contempladas nesse Trabalho de Conclusão as atividades realizadas no estágio, além da apresentação da Clínica Veterinária Guapekas, e a descrição e revisão bibliográfica do caso clínico acompanhado. Endocrinopatias fazem parte da rotina clínica principalmente em cães e gatos de meia idade a idosos. Para obter um correto diagnóstico e sucesso no tratamento, é necessário conhecimento sobre diversas áreas envolvendo sinais clínicos, exames complementares, e opções terapêuticas. A adrenal é um dos principais órgãos endócrinos e desempenha a importante função de secretar glicocorticóides, como o cortisol. O desequilíbrio na sua função, acarreta em diversos problemas na saúde do paciente, tornando para o médico veterinário um desafio no seu correto diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: cães, cortisol, idosos.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO DA EMPRESA E PERÍODO DE ESTÁGIO	13
1.1 DESCRIÇÃO DO LOCAL DO ESTÁGIO.....	13
2 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO	14
2.1 DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES	14
2.2 CASUÍSTICA	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	21
3.1 INTRODUÇÃO.....	21
3.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA GLÂNDULA ADRENAL	21
3.2.1 EIXO HIPOTÁLAMO – HIPÓFISE – ADRENAL.....	23
3.3 HIPERPLASIA DE ADRENAL ASSOCIADA AO HIPERADRENOCORTICISMO (HAC)	24
3.3.1 HIPERADRENOCORTICISMO PITUITÁRIA-DEPENDENTE (HPD).....	24
3.3.2 HIPERADRENOCORTICISMO ADRENAL DEPENDENTE (HAD).....	25
3.3.3 HIPERADRENOCORTICISMO IATROGÊNICO	26
3.3.4 EPIDEMIOLOGIA E SINAIS CLÍNICOS	27
3.3.5 DIAGNÓSTICO.....	29
3.3.6 TRATAMENTO	34
4 RELATO DE CASO	36
5 DISCUSSÃO	39
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
7 REFERÊNCIAS	43

CAPÍTULO I – DESCRIÇÃO DO ESTÁGIO

1 APRESENTAÇÃO DA EMPRESA E PERÍODO DE ESTÁGIO

1.1 DESCRIÇÃO DO LOCAL DO ESTÁGIO

O estágio curricular foi realizado na Clínica Veterinária Guapekas, durante o período de 18 de julho a 31 de outubro de 2022, com carga horária semanal de 30 horas, totalizando 400 horas obrigatórias e 60 horas complementares.

A clínica foi fundada em abril de 2020, situa-se na rua Saldanha Marinho, nº 3046, Bairro dos Estados na cidade de Guarapuava-PR (Figura 1). Seu horário de funcionamento é de domingo a domingo com plantão 24 horas.

O atendimento é feito para pequenos animais, nas áreas de clínica e cirurgia geral, vacinação, exames de radiografia, ultrassonografia, ecocardiograma, eletrocardiograma e internamento.

A clínica conta com três médicas veterinárias no período diurno, sendo a médica veterinária Yana Fonseca, formada pela Campo Real em 2020, atuando como cirurgiã e clínica; a médica veterinária Alline de Jesus, formada pela Campo Real em 2020, atuando como clínica; e a médica veterinária Adriana Cristina Tussi, formada pela Unicentro em 2004, responsável pela clínica. Também conta com médicos veterinários plantonistas.

Figura 1. Clínica Veterinária Guapekas



Fonte: Autora, 2022.

2 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO

2.1 DESCRIÇÃO DAS ATIVIDADES

Durante o período de estágio realizado na Clínica Veterinária Guapekas, foram acompanhadas as atividades na área de clínica médica e cirúrgica de pequenos animais, sempre com a supervisão dos médicos veterinários.

As atividades baseavam-se no acompanhamento de consultas, podendo realizar o exame físico, contenção do paciente e coleta de material para exames laboratoriais. A estagiária era encarregada de auxiliar na rotina dos animais internados, limpar as gaiolas, administrar as medicações e auxiliar em procedimentos de emergência.

Acompanhar os exames de radiografia, ultrassonografia, ecocardiograma e eletrocardiograma, ajudando principalmente na contenção dos pacientes.

Nos procedimentos cirúrgicos a estagiária fazia a preparação da sala de cirurgia e equipamentos, monitoração da anestesia do paciente e auxílio de cirurgias em geral. No pós-cirúrgico do paciente, monitorava a recuperação e aplicação de medicamentos.

2.2 CASUÍSTICA

Durante o período de 18 de julho a 30 de outubro de 2022 na Clínica Veterinária Guapekas foram acompanhados 35 procedimentos ambulatoriais, 38 procedimentos cirúrgicos, 62 imunizações, 161 consultas e 57 exames de imagem.

Os procedimentos ambulatoriais fazem parte da rotina clínica, de pacientes internados e de emergências, a estagiária pode auxiliar e fazer sob supervisão alguns destes, sendo que os principais foram fluidoterapia subcutânea, talas e bandagem e desobstrução uretral. A tabela 1 abaixo mostra os procedimentos ambulatoriais realizados durante o período de estágio.

Tabela 1. Procedimentos ambulatoriais acompanhados em cães e gatos no período de estágio.

Procedimentos realizados	Quantidade realizada
Bandagem e tala	7
Cistocentese	1
Citologia Aspirativa	1
Desobstrução uretral	8
Eutanásia	1
Fluidoterapia subcutânea	6
Sutura de pele lacerada	7
Transfusão sanguínea	4
TOTAL	35

Fonte: Autora (2022).

As imunizações eram feitas em cães com a vacina polivalente V8 (Recombitec® C6Cv) ou V10 (Recombitec® Max 5 CvK/4L) também tendo a opção da Vanguard® Plus, com a primeira dose a partir dos 45 dias, seguido de mais duas doses a cada 21 dias e reforço anual. A imunização contra raiva era feita uma dose a partir dos 4 meses e reforço anual, com Rabisin-i®. Contra gripe era utilizada a vacina Pneumodog® ou BronchiGuard® a partir dos 75 dias com reforço anual.

A imunização para gatos era feita com a vacina Feline-4® sendo a primeira dose aos 60 dias, seguida de duas doses após 21 dias, e reforço anual.

As consultas clínicas fazem parte da rotina de uma clínica veterinária, segue abaixo as consultas separadas por sistemas, realizadas no período de estágio (Tabela 2).

Tabela 2. atendimentos clínicos acompanhados em cães e gatos no período de estágio.

Sistema	Quantidade realizada
Dermatologia	15
Distúrbios no ouvido	9
Distúrbios ósseos	16
Doença periodontal	7
Hepatopatia	12
Cardíaco	8
Endócrino	7
Gastrointestinal	21
Imunológico	5
Nervoso	10
Renal	11
Reprodutor	15
Respiratório	13
Urinário	12
TOTAL	161

Fonte: Autora (2022).

Durante as consultas, ao se deparar com possíveis casos de doenças infectocontagiosas, são feitos testes sorológicos para parvovirose e cinomose em caninos, e FIV e FELV em felinos. Segue abaixo os casos positivados para estas doenças (Tabela 3).

Tabela 3. Testes sorológicos positivos de doenças infectocontagiosas realizados em consultas.

Teste	Quantidade positivada
Parvovirose	12
Cinomose	4
FIV e FeLV	7
TOTAL	23

Fonte: Autora (2022).

Para fins diagnósticos, os exames complementares são de extrema importância, fazendo parte diariamente de todos os tipos de consultas clínicas. Os principais exames realizados são hemograma, bioquímico, ultrassonografia e radiografia. (Tabela 4)

Tabela 4. Exames complementares realizados em caninos e felinos durante o período de estágio.

Exames	Quantidade realizada
Ultrassonografia	32
Radiografia	19
Eletrocardiograma	3
Ecocardiograma	3
TOTAL	57

Fonte: Autora (2022).

Os procedimentos cirúrgicos são a base do tratamento de diversas patologias em animais, fazendo parte da rotina do estágio (Tabela 5). Algumas cirurgias chamaram mais atenção durante este período, como por exemplo cesárea com fetos mortos e torção uterina (Figura 2), excisão de tumor do tipo lipossarcoma (Figura 3) e retirada de corpo estranho de olho de um gato (Figura 4).

Tabela 5. Procedimentos cirúrgicos acompanhados durante período de estágio.

Procedimentos realizados	Quantidade realizada
Cesárea	1
Cistotomia	1
Laparotomia exploratória	1
Exoftalmia	4
Limpeza de tártaro	2
Mastectomia	2
Orquiectomia eletiva	8
Ovariosalpingohisterectomia eletiva	10
Ovariosalpingohisterectomia curativa	8
Retirada de corpo estranho	1
TOTAL	38

Fonte: Autora (2022).

Figura 2. Cesárea com fetos mortos e torção uterina em cadela da raça Pit Bull.



Fonte: Autora (2022).

Figura 3. Excisão de tumor cutâneo em região mamária, posteriormente diagnosticado como lipossarcoma em cadela SRD de 6 anos.



Fonte: Autora (2022).

Figura 4. Extração de anzol em olho esquerdo de gato.



Fonte: Autora (2022)

Diante dos casos acompanhados, optou-se por descrever um caso de endocrinologia com suspeita de hiperadrenocorticismo iatrogênico, devido a importância clínica e o aumento das endocrinopatias em animais de companhia de meia idade a idosos.

CAPITULO II – DESCRIÇÃO TEÓRICA
DIFERENCIAIS DIAGNÓSTICOS DE HIPERADRENOCORTICISMO EM CADELA:
RELATO DE CASO

3 REFERÊNCIAL TEÓRICO

3.1 INTRODUÇÃO

É crescente a evolução da medicina veterinária em termos diagnósticos e terapêuticos e o aumento de cuidados por parte dos proprietários, logo, tem-se observado um aumento significativo na expectativa de vida dos animais de companhia (NELSON et al., 2001). Com isso, as doenças associadas ao envelhecimento também tornaram-se mais frequentes na rotina da clínica de pequenos animais. Dentre elas estão as doenças endócrino-metabólicas, que representam cerca de menos de 10% do volume total de uma rotina clínica (SCHNABEL et al., 2006), afetando pacientes caninos com idade média de $9,11 \pm 3,43$ anos e pacientes felinos com idade média de $10,97 \pm 4,29$ anos (PÖPPL et al., 2016).

Os distúrbios endócrinos em cães e gatos podem ser divididos em categorias de acordo com a sua causa: produção hormonal deficiente, produção hormonal em excesso, síntese hormonal defeituosa, resistência à ação hormonal, anormalidades no transporte hormonal e anormalidades estruturais nas glândulas endócrinas sem prejuízo a sua função (RIJNBERK, 2010).

As glândulas adrenais fazem parte dos principais órgãos endócrinos, e podem ser afetadas por doenças de origem circulatória, inflamatória, hiperplásica e neoplásica, podendo induzir a síndromes clínicas resultando na produção e secreção anormal de hormônios (LA PERLE, 2002).

Neste contexto, o presente trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão bibliográfica juntamente com relato de caso sobre alterações morfológicas e endócrinas encontradas nas glândulas adrenais, associadas ao estado clínico do paciente e seus possíveis diagnósticos.

3.2 ANATOMIA E FISILOGIA DA GLÂNDULA ADRENAL

No cão, as glândulas adrenais são um par de órgãos endócrinos, localizadas no tecido retroperitoneal ao longo dos polos craniais médios dos rins. Anatomicamente são divididas em região cortical, que é externa, com origem

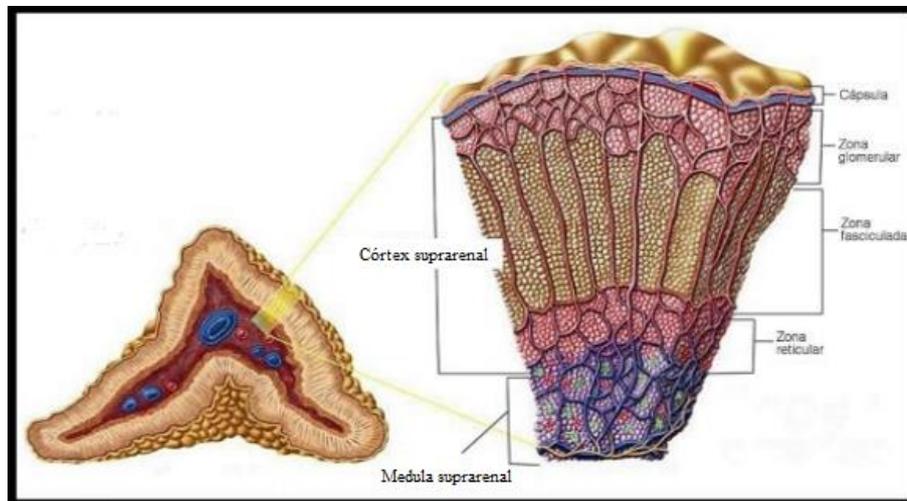
mesodérmica, e região medular, interna, de origem ectodérmica (GONZALÉZ; SILVA, 2003; BEHREND, 2015).

O córtex é constituído por três zonas distintas (Figura 5). A zona glomerulosa é a mais externa, responsável pela produção de mineralocorticoides, principalmente a aldosterona, que desempenham um papel importante no controle do equilíbrio hidroeletrólítico e, conseqüentemente, no controle da pressão arterial. (HERRTAGE; RAMSEY, 2015; ROMÃO et al., 2011; BEHREND, 2015; DE MARCO, 2015).

A zona fasciculada é a intermediária, produz glicocorticoides, principalmente o cortisol. Por fim há a zona reticular, que é a mais interna, sendo responsável pela síntese de andrógenos e em menor grau, glicocorticóides, estrógenos e progesterona. Os andrógenos são responsáveis pelo início do desenvolvimento e maturação dos órgãos sexuais. (DE MARCO, 2015).

A região medular encontra-se adjacente à zona reticular, onde ocorre a secreção de catecolaminas, como adrenalina e noradrenalina em resposta ao estímulo simpático. (ROMÃO et al., 2011).

Figura 5. Corte histológico da glândula adrenal.



Fonte: Adaptado de MOLINA, 2014

O principal glicocorticoide sintetizado pelo córtex da adrenal é o cortisol, que desempenha várias funções como manter o equilíbrio hidroeletrólítico, auxiliar metabolismo dos carboidratos, a pressão sanguínea, aumentar a sensibilidade vascular, suprimir a resposta imune, atuar de forma catabólica nos tecidos

conjuntivos, musculares e ósseos, além de estimular a eritropoiese. Diante disso, entende-se que se esse hormônio estiver em desequilíbrio no organismo, pode acarretar vários sinais clínicos e complicações para seu funcionamento (CRIVELLENTI; MALTA, 2015).

A glândula adrenal saudável tem o formato achatado, bilobada e hipoecóica, em comparação com os tecidos circundantes. A porção medular da adrenal normal é ligeiramente hiperecóica, em comparação com o córtex. (Grooters et al., 1995; Douglass et al., 1997).

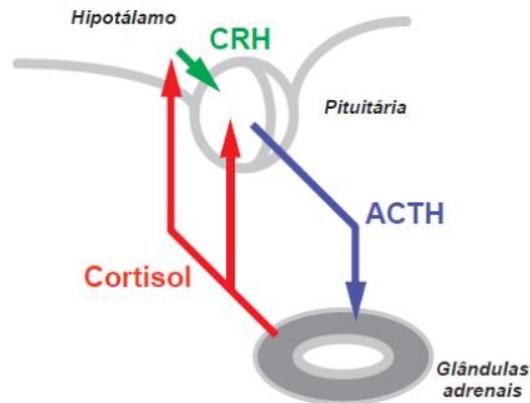
Em um estudo recente publicado por Mélian e colaboradores (2021), considera valores de normalidade para as medidas dos polos adrenais caudais de acordo com uma faixa de peso estabelecida (polo esquerdo medindo 0,51cm e polo direito medindo 0,53cm em cães de 2,5 a 5kg. Polo esquerdo medindo 0,55cm e direito 0,68 cm cães de 5 a 10 kg. Polo esquerdo medindo 0,64cm e direito 0,75cm em cães de 10-20kg. Polo esquerdo medindo 0,73cm e direito 0,87cm em cães de 20-40kg).

3.2.1 EIXO HIPOTÁLAMO – HIPÓFISE – ADRENAL

A liberação de glicocorticoide é controlada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) secretado pela pituitária anterior, que, por sua vez, é controlada pelo hormônio liberador de corticotrofina (CRH), secretado no hipotálamo (HERRTAGE, 2015).

O hipotálamo comanda a endocrinologia do organismo, atua como uma ponte entre o sistema nervoso e o sistema endócrino. Assim, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) secretado pelo hipotálamo, estimula a hipófise a liberar ACTH, sinalizando o córtex das glândulas adrenais a produzir e liberar glicocorticoides para a circulação. Estes, exercem feedback negativo sobre o hipotálamo e a hipófise (Figura 6) (König; Lienbich, 2004; Junqueira; Carneiro, 2013).

Figura 6. Controle da liberação de glicocorticoide. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio liberador de corticotrofina.



Fonte: HERRTAGE, 2015

3.3 HIPERPLASIA DE ADRENAL ASSOCIADA AO HIPERADRENOCORTICISMO (HAC)

Em muitos pacientes, o aumento das adrenais é um achado ecográfico. Alguns tipos de aumento das adrenais têm significado patológico, podendo estar, ou não, associados a sintomatologia de distúrbios endócrinos (CHOI et al., 2011).

Dentre as doenças endócrinas associadas ao aumento da adrenal, destaca-se o hiperadrenocorticismismo (HAC) ou Síndrome de Cushing. Cães com HAC, apresentam hiperplasia bilateral do córtex de glândulas adrenais, devido ao excessivo estímulo das células corticotróficas, pelo ACTH (NELSON & COUTO, 2006).

3.3.1 HIPERADRENOCORTICISMO PITUITÁRIA-DEPENDENTE (HPD)

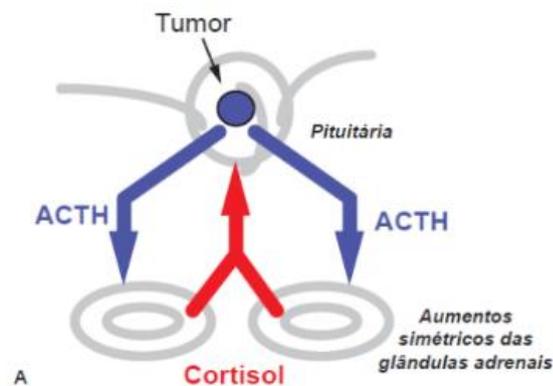
O hiperadrenocorticismismo pituitário-dependente (HPD) afeta cerca de 80 a 85% dos casos sendo a forma mais comum de HAC (FRANK, 2006; GRECO, 2007; HÉRIPRET, 2008; NELSON, 2015). Mais de 90% dos cães com HPD apresentam tumor de pituitária (Figura 7). Adenomas das células corticotróficas da parte distal e da parte intermediária são os tipos de tumores de pituitária mais relatados em cães (HERRTAGE, 2015).

Esta endocrinopatia ocorre devido a um distúrbio de hipersecreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise anterior e, secundário a isto,

ocorre hiperplasia em ambas as adrenais, resultando em uma secreção excessiva de cortisol. Porém, o feedback negativo ao ACTH é ineficiente, pois há a presença de níveis elevados de cortisol sérico (FELDMAN; NELSON, 2004).

Aproximadamente 50% dos cães com HDP tem tumores menores que 3 mm de diâmetro (microadenoma) e 10 a 20% dos cães tem tumores pituitários com mais de 10 mm de diâmetro (macrotumores), com potencial para comprimir ou invadir estruturas adjacentes e causar sinais neurológicos, à medida que se expandem dorsalmente em direção ao hipotálamo e ao tálamo (NELSON, 2010; BISHOP, 2015).

Figura 7. Tumor em pituitária aumentando a secreção de ACTH e cortisol, causando hiperplasia das glândulas adrenais. ACTH = hormônio adrenocorticotrópico



Fonte: adaptado de HERRTAGE; RAMSEY, 2015.

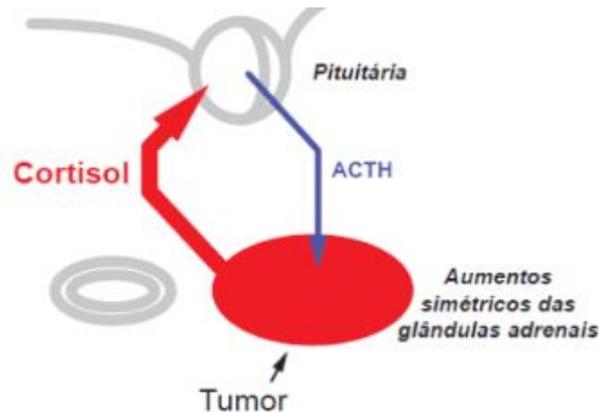
3.3.2 HIPERADRENOCORTICISMO ADRENAL DEPENDENTE (HAD)

As neoplasias adrenais funcionais representam em média 15% a 20% dos casos de hiperadrenocorticismos espontâneos no cão. Em sua maioria, estas neoplasias (adenomas ou adenocarcinomas) são unilaterais, não responsivas ao mecanismo de controle do eixo hipotálamo-hipófise e produzem, de forma independente, grandes quantidades de cortisol (Figura 8). Muitas vezes levando a atrofia da glândula contralateral (SCARAMPELLA, 2011; NELSON, 2015b).

Tumores adrenocorticais podem ser benignos ou malignos, embora possa ser difícil a diferenciação histológica entre adenoma e carcinoma adrenocortical, a menos que haja evidência de invasão ou metástase. Em geral, os tumores benignos

são pequenos e bem delimitados, enquanto os carcinomas adrenocorticais geralmente são maiores, localmente invasivos, hemorrágicos e necróticos. Os carcinomas, especialmente da glândula adrenal direita, frequentemente invadem a veia frenicoabdominal e a veia cava caudal, também originam metástases no fígado, no pulmão e no rim (HERRTAGE; RAMSEY, 2015).

Figura 8. Tumor em adrenal resultando em superprodução de glococorticóides e atrofia da glândula contralateral.



Fonte: Adaptado de Herrtage, 2015.

3.3.3 HIPERADRENOCORTICISMO IATROGÊNICO

O hiperadrenocorticismismo iatrogênico resulta da administração excessiva de glicocorticoides exógenos, geralmente prescritos para controlar distúrbios alérgicos ou imunomediados. Muitos corticosteroides tópicos são absorvidos sistemicamente, principalmente se aplicados em pele inflamada, sendo capazes de suprimir a função adrenocortical, de maneira que a intensidade depende do veículo, concentração, potência e tempo de uso, além de induzir sintomas clínicos do HAC. (FELDMAN; NELSON, 2004).

A administração excessiva de glicocorticoides suprime as concentrações plasmáticas tanto do CRH hipotalâmico quanto do ACTH hipofisário, logo, sem o estímulo, a adrenal não secreta cortisol, causando atrofia adrenal bilateral. Nessas condições, o resultado do teste de estimulação com ACTH é consistente com o diagnóstico de hipoadrenocorticismismo, apesar da manifestação dos sintomas clássicos de HAC. (FELDMAN; NELSON, 2004; DE MARCO, 2015).

Pacientes caninos saudáveis geralmente apresentam a concentração do cortisol sérico após aplicação do ACTH exógeno inferior a 17 µg/dl. Já em pacientes com suspeita de hipo ou hiperadrenocorticismo iatrogênico, espera-se encontrar baixa atividade adrenal, com valores do cortisol sérico inferiores a 1 µg/dl em ambas as dosagens. Os tumores adrenocorticais funcionais e o hipercortisolismo iatrogênico suprimem a secreção endógena de ACTH por meio do mecanismo de feedback negativo, o que não acontece com os casos de HPD resultantes da secreção excessiva de ACTH. (GOULD, SM et. al, 2001)

3.3.4 EPIDEMIOLOGIA E SINAIS CLÍNICOS

A síndrome de Cushing é uma endocrinopatia comum em cães e rara em gatos. Sem predisposição racial, mas são mais descritas em raças como Poodle, Dachshund, Terriers e Beagle (MOURA, 2015).

Estudos apontam que pacientes caninos e felinos com HAC apresentam média de idade de 6,5 anos (PÖPPL et al., 2016), estando de acordo com outros dados de literatura que afirmam que o HAC se trata de uma doença de pacientes de meia idade a idosos (FELDMAN, 2004; BEHREND, 2001, BISHOP, 2015). Não há predisposição sexual (NELSON, 2010), embora diversos estudos relatem uma prevalência maior em fêmeas (SCHNABEL et al., 2006; PÖPPL et al., 2016).

Os cães acometidos geralmente desenvolvem uma clássica combinação de sinais clínicos associados ao aumento das concentrações de glicocorticoides. Entretanto, as raças de cães de grande porte e aqueles com início recente da doença podem manifestar apenas alguns sintomas característicos, em vez da manifestação clássica dos sinais clínicos comumente constatados em raças menores (HERRTAGE; RAMSEY, 2015).

O HAC geralmente tem um início insidioso e progressivo. A maioria dos tutores interpreta os sinais como consequência da idade avançada do seu animal de estimação (HERRTAGE, 2004).

De acordo com Herrtage e Ramsey (2015) a poliúria e a polidipsia são muitas vezes os primeiros sinais clínicos observados pelo tutor em cães com hipercortisolismo, este sinal surge em mais de 90% dos casos, sendo considerada polidipsia uma ingestão de água maior que 100ml/kg/dia e poliúria, quando a

produção de urina ultrapassa 50mL/kg/dia. Isso ocorre devido ao aumento dos níveis de cortisol circulantes e por consequência, comprometem a ação e liberação do hormônio antidiurético (ADH) produzido na pituitária (GRECO, 2007). Além disso, o excesso de glicocorticoides parece ter um efeito direto sobre o apetite, causando polifagia e ganho de peso em até 90% dos cães (BEHRNEND, MOORE, WARD, 2010).

A distensão abdominal é um sinal clínico clássico em cães com hiperadrenocorticismo. O abdômen pendular está associado a diversos fatores, como o acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, hepatomegalia, atrofia e astenia dos músculos abdominais, que são secundários ao catabolismo proteico (JERICÓ, 2014). A fraqueza do músculo abdominal facilita a sua palpação no exame físico (MOONEY; PETERSON, 2015).

Diversas alterações dermatológicas são encontradas em cães com HAC, sendo a mais comum alopecia (BEHREND et al., 2013). Possui progressão lenta, se inicia pelo tronco e atinge os flancos, a zona perineal e o abdômen, geralmente é bilateral e simétrica. A pelagem se torna seca e opaca (HNILICA, 2012), essa alteração ocorre por conta do efeito inibitório do cortisol na fase anágena de crescimento do pelo. Os pelos remanescentes são secos e opacos pois estão na fase telógena ou de repouso do ciclo (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

A pele se torna fina e inelástica, principalmente no abdômen ventral. Em conjunto com a distensão abdominal e com as alterações dos vasos sanguíneos, torna possível a visualização da vasculatura subcutânea (HERRTAGE, 2011). A inibição da proliferação de fibroblastos e da síntese de colágenos faz com que a cicatrização de feridas fique prejudicada. Adicionando a imunossupressão causada pelas altas concentrações de cortisol, a pele se torna mais susceptível a infecções secundárias, como a piodermite e dermatofitose (HERRTAGE, 2004).

A hipertensão ocorre em cerca de 59 a 86% dos cães de HAC. O mecanismo do desenvolvimento da hipertensão ainda não está bem elucidado, mas se relaciona na questão de os glicocorticóides estarem envolvidos na etiologia da hipertensão são sua atividade mineralocorticóide intrínseca; ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona; aumento da atividade inotrópica e aumento da sensibilidade vascular a vasopressores endógenos (REUSCH et al., 2010).

3.3.5 DIAGNÓSTICO

A investigação inicial laboratorial para o diagnóstico do HAC deve compreender hemograma, urinálise, glicemia, dosagem sérica de colesterol, triglicerídios, alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA). Além de ultrassonografia abdominal para a pesquisa de adenomegalia uni ou bilateral. Os testes hormonais são empregados na sequência para dar suporte ao diagnóstico presuntivo de HAC preestabelecido (DE MARCO, 2015).

3.3.5.1 EXAMES LABORATORIAIS

Os achados hematológicos mais comuns encontrados são leucograma de estresse, caracterizado por neutrofilia, linfopenia, monocitose e eosinopenia. a linfopenia se deve à linfocitólise esteroide e a eosinopenia resulta do sequestro de eosinófilos da medula óssea. Pode ser constatado neutrofilia e monocitose discreta a moderada, resultantes de menor marginação capilar e diapedese associada ao excesso de glicocorticoide (STOCKHAM e SCOTT, 2011; HERRTAGE, 2015).

Exclusivamente em cães, os glicocorticoides induzem a produção hepática de uma isoenzima da fosfatase alcalina (FA), dessa maneira, as concentrações séricas de FA estão aumentadas em mais de 90% dos casos de HAC. O aumento da FA pode se apresentar de cinco a 40 vezes o valor superior de normalidade, sendo a determinação bioquímica mais sensível para o HAC. A alanina aminotransferase (ALT) é comumente elevada, mas o aumento geralmente é discreto, e essa elevação é resultado de danos hepáticos causados pelo acúmulo de glicogênio nos hepatócitos (HERRTAGE, 2011).

Hiperglicemia é um achado comum em animais com HAC, acontece devido ao antagonismo à ação da insulina, resultado do efeito dos glicocorticoides no aumento da glicogênese hepática (JERICÓ, 2014). Cerca de 10% dos casos desenvolvem diabetes melito, pelos efeitos gliconeogênicos que o excesso de glicocorticoide promove (JERICÓ, 2014).

A urinálise e a cultura da urina são essenciais em todos os casos suspeitos de HAC. A densidade urinária é geralmente inferior a 1.020 em cães com HAC (GILOR e GRAVES, 2011). Devido a retenção de urina dentro da vesícula,

associado ao esvaziamento incompleto decorrente da fraqueza muscular, em torno de 50% dos casos de HAC, constata-se infecção do trato urinário (ITU) (MOONEY; PETERSON, 2015).

Proteinúria é um achado comum em cães com HAC ainda sem tratamento, e pode ser causada por glomerulonefrite, glomeruloesclerose ou pela hipertensão sistêmica e glomerular induzidas pelo glicocorticoide (NELSON e COUTO, 2014).

3.3.5.2 EXAMES DE IMAGEM

O diagnóstico por imagem auxilia os clínicos a identificarem a causa de HAC espontâneo e a extensão da patologia. No entanto, a localização de uma massa hipofisária ou suprarrenal não indica necessariamente a presença de um tumor funcional. Portanto, a imagem deve ser interpretada em conjunto com os sinais clínicos e achados laboratoriais (HERRTAGE; RAMSEY, 2015).

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

A ultrassonografia (US) abdominal é utilizada para avaliar o tamanho, a forma das adrenais e para procurar anormalidades adicionais no abdômen. Em casos de TA, a US fornece boa estimativa do tamanho do tumor e pode revelar informações sobre sua expansão (KOOISTRA e RIJNBERK, 2010). As alterações ultrassonográficas mais encontradas são hepatomegalia, fígado hiperecogênico, distensão da vesícula urinária, cálculos vesicais, massa na adrenal e adrenomegalia uni ou bilateral (HERRTAGE e RAMSEY, 2015).

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

3.3.5.3 TESTES DE FUNÇÃO ENDÓCRINA

O diagnóstico definitivo de HAC depende de testes específicos de avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (BEHREND et al., 2013). Os testes para se estabelecer o diagnóstico incluem: o teste de estimulação pelo ACTH, o teste de supressão com baixa dose de dexametasona (SBDD) e à razão cortisol:creatinina urinária (RCCU) (NELSON e COUTO, 2014). Porém nenhum destes testes são totalmente precisos, e todos são capazes de dar resultados falsos-negativos e falsos-positivos (HERRTAGE, 2009).

A preferência de Herrtage e Ramsey (2015), é pela escolha do teste de estimulação com ACTH (TeACTH) como primeiro teste de triagem, e do teste de supressão com baixa dose de dexametasona (TSBDD) se o TeACTH fornecer um resultado no intervalo de referência em um cão com sinais clínicos suspeitos de hiperadrenocorticismos.

3.3.5.3.1 TESTE DE ESTIMULAÇÃO COM ACTH

O teste de resposta ao ACTH é o melhor teste de triagem para diferenciação entre hiperadrenocorticismos espontâneo e iatrogênico (HERRTAGE e RAMSEY, 2015).

O mecanismo do teste é pela avaliação da produção de glicocorticóides na glândula adrenal ao estímulo por ACTH exógeno. O sangue é coletado e feita a mensuração de cortisol basal, então o ACTH é administrado na dosagem de 5 µg/kg IV ou IM, e após o decorrer de uma hora é realizada uma nova coleta e mensurado o cortisol sérico. Os valores que forem superiores a 21 µg/dL após a administração do ACTH sintético são correspondentes a HAC espontâneo (RINBERK; KOOISTRA, 2010; JERICÓ et al, 2015)

Em cães com HDP, a capacidade das adrenais de secretar cortisol é maior do que nos cães saudáveis. Assim, na maioria desses cães, as concentrações de cortisol no soro pós-ACTH são mais elevadas do que em cães saudáveis. Em casos de TA, no entanto, as células neoplásicas não são necessariamente responsivas ao ACTH. Assim, os resultados da estimulação ACTH em cães com TA são menos previsíveis: as concentrações de cortisol pós-ACTH podem estar acima, dentro ou raramente abaixo do intervalo de referência. O teste de estimulação pelo ACTH é o

teste de escolha para o diagnóstico de HAC iatrogênico sendo que a concentração de cortisol baixa é esperada devido à capacidade diminuída do córtex da adrenal de secretar cortisol (GILOR e GRAVES, 2011).

Uma resposta fraca na mensuração do cortisol (<6mg/dl) se este mantiver o valor basal (inferior a 5 µg/dl) conclui-se que se trata de HAC iatrogênico ou hipoadrenocorticismo. Essa diferenciação é feita com base no histórico de uso de uso de corticóides e a presença de sinais clínicos de HAC, que condizem com HAC iatrogênico (PÖPPL, 2009; HERRTAGE; RAMSEY, 2015; PÉREZ-ALENZA; MELIÁN, 2017).

3.3.5.3.2 TESTE DE SUPRESSÃO COM BAIXA DOSE DE DEXAMETASONA (SBDD)

Segundo Gilor e Graves (2011), o teste de supressão com baixa dose de dexametasona é considerado o teste de escolha para o diagnóstico da HAC devido a sua sensibilidade que varia de 85 a 100%, já a especificidade, no entanto, varia de 40 a 50% e é afetada pela presença de doenças não-adrenais concomitantes, uso de anticonvulsivantes, glicocorticóides exógenos, e pelo estresse (PÉREZ-ALENZA; MELIÁN, 2017).

O teste é baseado na administração de um glicocorticóide, a dexametasona, por esta não apresentar reação cruzada com o cortisol endógeno do paciente no radioimunoensaio, e conseqüente avaliação da eficiência do eixo hipotálamo-hipofisário ao efeito supressor desta, que é 30 vezes superior ao do cortisol (DEMARCO, NELSON, 2015).

Para a realização do teste, o paciente deve estar livre de corticóide exógeno por pelo menos 60 dias. Após a dosagem de cortisol sérico, é administrado ao paciente o fosfato de dexametasona ou dexametasona em polietilenoglicol na dose de 0,01 e 0,015 mg/kg respectivamente, por via intravenosa ou intramuscular. (BEHREND, 2015; NELSON, 2015). A mensuração do cortisol é feita antes da administração de dexametasona, e em quatro e oito horas após a administração (GILOR e GRAVES, 2011).

Esta dose suprime a secreção de ACTH em uma pituitária saudável, por mais de 24 horas. A falta de secreção de ACTH leva à redução das concentrações de cortisol no prazo de duas a três horas. Em cães normais, as concentrações de

cortisol no soro caem abaixo de 20 nmol/L em quatro horas, e permanecem nesse nível por oito horas após a administração de dexametasona. Cães com HDP ou TA normalmente apresentam concentrações séricas de cortisol maiores que 40 nmol/L oito horas após a administração de dexametasona (NELSON e COUTO, 2014).

É importante avaliar o valor de cortisol plasmático mensurado após quatro horas, pois, doses baixas de dexametasona suprimem a secreção da ACTH durante duas a seis horas após a administração em 60% dos cães com HPD, o que não ocorre nos animais com HAD. Assim, quando existe supressão às quatro horas, mas não às oito horas, o diagnóstico de HPD pode ser feito (BEHREND, 2015; NELSON, 2015).

3.3.5.3.3 RELAÇÃO CORTISOL:CREATININA URINÁRIA (RCCU)

Este teste de triagem, tem sensibilidade de 85 a 95%, onde a obtenção de um valor normal exclui definitivamente o diagnóstico de HAC, entretanto, o resultado positivo deve ser confirmado com o TeACTH ou o TSDDDB. A coleta da urina deve ser realizada de manhã, pois esta reflete a excreção urinária de toda a noite, obtendo uma correta aproximação da dosagem de cortisol em 24 horas (PETERSON; KINTZER, 2008).

A mensuração urinária de cortisol é um reflexo da quantidade cumulativa de excreção de cortisol durante um período de algumas horas. Para padronização, a concentração de cortisol na urina é dividida pela concentração de creatinina (que é filtrada nos rins a uma taxa quase constante). Em contraste com os testes de estimulação de ACTH e a SBDD, este não é um ensaio dinâmico. Não avalia a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal à estimulação ou supressão. (GILOR e GRAVES, 2011).

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

3.3.6 TRATAMENTO

Atualmente existem várias opções terapêuticas para o HAC. Para selecionar o tratamento adequado para cada paciente deve-se considerar o estado geral do animal, as características da opção terapêutica, o tipo de HAC, a colaboração e disponibilidade financeira do proprietário. Independentemente do método de tratamento selecionado, todos possuem efeitos colaterais, a maior parte requer uma monitoração periódica e adesão dos proprietários para obter uma resposta satisfatória (DE MARCO, 2015; NELSON, 2015).

3.3.6.1 TRILOSTANO

O trilostano é um análogo esteroide sintético sem atividade hormonal, que atua como inibidor competitivo da enzima 3- β hidroxisteroide desidrogenase, impedindo a conversão da pregnenolona em progesterona e, conseqüentemente, dessa forma bloqueia a síntese de glicocorticoides, mineralocorticoides e hormônios sexuais. Sua ação tem duração média de 12 horas após a sua administração (PETERSON; KINTZER, 2008; NELSON, 2015).

Este composto é utilizado como opção terapêutica primária para o HPD em cães, pois é eficiente no controle dos sinais clínicos em 80% dos casos. Também é uma alternativa em cães que o mitotano é ineficaz ou não pode ser usado devido a problemas de sensibilidade, além de ser uma forma de reverter as alterações metabólicas do HAC antes da adrenalectomia (NELSON, 2015).

O fabricante disponibiliza cápsulas de 10, 30, 60 e 120 mg. A dose inicial recomendada é de 3 a 6 mg/kg, administrado por via oral junto com o alimento, uma vez ao dia (HERRTAGE; RAMSEY, 2015). Entretanto, Nelson (2015), rotineiramente usa a dose de 1 mg/kg duas vezes ao dia.

3.3.6.2 MITOTANO

Quimioterapia usando o mitotano é uma forma de tratamento muito efetiva no HDP e uma via alternativa para o tratamento do HDA. Há dois protocolos disponíveis para o tratamento do HDA com mitotano: a abordagem tradicional, cujo objetivo é

controlar o estado de hiperplasia adrenal sem causar sinais clínicos de hipoadrenocorticismo, e a adrenalectomia medicamentosa, com objetivo de destruir todo o córtex da glândula adrenal e criar o hipoadrenocorticismo. A adrenalectomia medicamentosa só deve ser escolhida no caso de o paciente não responder à abordagem tradicional (NELSON e COUTO, 2014).

Segundo Bretas-Viana (2014), a dose da fase de indução da abordagem tradicional com o mitotano é de 25 – 50 mg/kg, uma vez ao dia, via oral, durante 5 a 10 dias. Na fase de manutenção mantém a mesma dose, porém, com intervalos de 4 a 6 dias entre as administrações. Pode-se tratar o HAC com sucesso, juntamente com o uso de glicocorticoides na dose de 0,25 mg/kg, a cada 24 horas, visando evitar o hipocortisolismo que pode ser induzido pelo mitotano.

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

3.3.6.3 CETOCONAZOL

É um antifúngico que atua inibindo de forma reversível a esteroidogênese adrenal, faz as concentrações de cortisol diminuírem por inibição enzimática da biossíntese de esteroides (PETERSON, 2001).

A dose inicial é de 5mg/kg a cada 12 horas (BID) durante 7 dias. Caso essa dose não seja suficiente para diminuir a polifagia, é aumentada para 10 mg /kg (BID) por 14 dias. O TeACTH é indicado após 10 a 14 dias do início do tratamento, após administração da maior dose de cetoconazol. Se a concentração de cortisol plasmático pós estimulação por ACTH entre 2 e 5 µg/dl não for alcançada, então a dose deve ser aumentada para 15 mg/kg BID (NELSON; COUTO, 2006).

4 RELATO DE CASO

Foi atendido uma cadela da raça Lhasa Apso, com 13 anos de idade. Os tutores informaram que ela apresentava diminuição do apetite há três dias, polidipsia, apatia, cansaço e dificuldade respiratória.

Durante anamnese foi relatado que a paciente apresenta dermatite crônica, sendo que os tutores não fazem acompanhamento clínico e a medicam sem receita com corticóide quando o quadro se agrava, esta situação é recorrente há alguns anos, no momento ela não está medicada.

No exame físico foi observado que a paciente apresentava distensão abdominal (Figura 9) com visualização da vascularização, os sinais vitais dentro da normalidade, exceto por alteração na ausculta cardíaca. Foram feitas então solicitações de exames complementares como hemograma e bioquímico, ultrassom e eletrocardiograma.

Figura 9. Canino fêmea, raça Lhasa Apso, apresentando distensão abdominal em atendimento clínico.



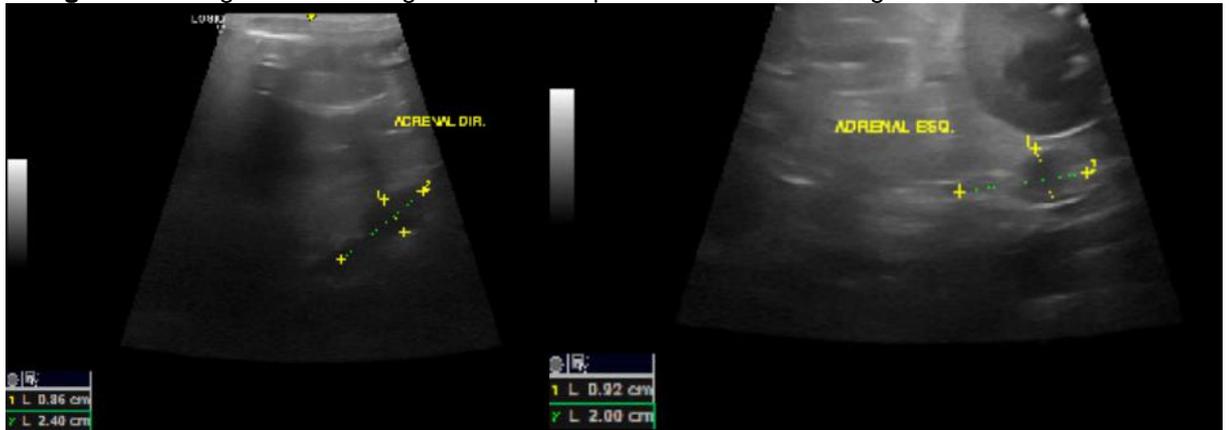
Fonte: Autora, 2022

Os exames de sangue foram coletados e examinados no mesmo dia. No hemograma foram encontradas diversas alterações como baixo hematócrito em 18,1%, Leucocitose (31,02 k/ μ l) com monocitose (4,10 k/ μ l) e neutrofilia (25,79 k/ μ l), além de eosinopenia (0,03 k/ μ l) e plaquetas diminuídas, em 66K/ μ l. No perfil bioquímico, as principais alterações encontradas foram das enzimas alanina

aminotransferase (ALT) em 239 U/L (ref. 10-125 U/L) e fosfatase alcalina (FA) em 444 U/L (ref. 23-212 U/L).

Após dois dias, a paciente voltou à clínica para o exame de ultrassonografia (US), onde foram encontradas diversas alterações, sendo que as principais foram peritonite, hepatomegalia, e adrenomegalia bilateral (Figura 10). Também foi observado distensão da vesícula urinária com possíveis sedimentos ou início de cálculos.

Figura 10. Imagem ultrassonográfica de cão apresentando adrenomegalia bilateral.



Fonte: Autora, 2022

No mesmo dia, foi realizado exame de eletrocardiograma (ECG), onde foi constatado paradas sinusais menores que 1" cada, e aumento da amplitude de onda P, sugestivo de sobrecarga de átrio esquerdo.

O conjunto de sinais clínicos e resultados dos exames complementares, levaram à principal suspeita de hiperadrenocorticismismo. Então a paciente foi encaminhada à um laboratório especializado para realização do exame de supressão com baixa dose de dexametasona (SBDD).

Foi realizado o exame de SBDD onde os resultados de cortisol basal nos tempos 0, 4 e 8 horas apresentaram resultado abaixo de 1,00 ug/dl, sendo incompatível com hiperadrenocorticismismo HPD ou HAD, mas possivelmente compatível com hiperadrenocorticismismo iatrogênico.

Neste momento, os tutores não pretendiam realizar outros exames complementares, então por decisão conjunta da veterinária com os tutores, visto que todos os sinais clínicos levaram à suspeita principal de HAC, e o exame de

estimulação com ACTH não poderia ser feito no momento, foi optado por entrar com tratamento para hiperadrenocorticismo iatrogênico.

Foi receitado trilostano na dose de 3mg/kg 1 comprimido a cada 24 horas, além de S-Adenosil-L-Metionina¹ (Same® 20mg) um comprimido a cada 24 horas, e Enalapril 10mg, ¼ de comprimido a cada 24 horas. Também foi recomendado um medicamento imunoterapêutico para a dermatite, anticorpo monocloral caninizado² (Cytopoint® 20mg) com dose única.

Após um mês tomando as medicações, a paciente retornou para acompanhamento, onde foi relatado melhora no quadro geral, redução do volume abdominal, retorno do apetite e disposição, exceto pela dermatite que ainda não tinha visto resultado satisfatório. Neste momento, o tratamento se deu continuidade apenas com o uso do trilostano.

Os tutores até o momento não realizaram exames de acompanhamento, embora mostrem interesse em fazê-lo. A paciente se encontra em um quadro geral bom, com sucesso no tratamento em questão de trazer a ela qualidade de vida.

¹ Animalia Farma. Princípio ativo: S-Adenosil-L-Metionina. Concentração: 20mg.

² Zoetis Saúde Animal. Princípio ativo: Anticorpo Monocloral Caninizado. Concentração: 20mg/ml.

5 DISCUSSÃO

Doenças endócrinas tem sido muito relatadas em cães de meia idade a idosos, sendo uma das principais o hiperadrenocorticismismo. A paciente relatada tinha a idade de 13 anos, estando acima da média dos casos mais descritos (SCHNABEL et al., 2006; PÖPPL et al., 2016; NELSON e COUTO, 2006).

Para obter o diagnóstico final de uma doença endócrina, são necessários vários testes de confirmação, o que muitas vezes não é possível na rotina da clínica veterinária. Muitas vezes, as manifestações clínicas e os achados bioquímicos e hematológicos apoiam o diagnóstico de HAC, porém os testes endócrinos permanecem normais ou inconclusivos (FELDMAN, 1983).

Como aconteceu no caso da paciente relatada, o diagnóstico presuntivo foi fundamentado por diversos sinais clínicos e exames complementares, porém sem o teste confirmatório de função endócrina, que segundo Herrtage e Ramsey (2015) para diferenciação entre hiperadrenocorticismismo espontâneo e iatrogênico é a estimulação com ACTH.

Segundo Herrtage e Ramsey (2015), os cães acometidos geralmente desenvolvem uma clássica combinação de sinais clínicos associados ao aumento das concentrações de glicocorticoides. Como aconteceu com a paciente do caso, a polidipsia é um dos primeiros sinais observados pelo tutor, ocorrendo devido ao aumento dos níveis de cortisol circulantes e por consequência, comprometem a ação e liberação do hormônio antidiurético (ADH) produzido na pituitária (GRECO, 2007). Porém, discordando com BEHRNEND, MOORE e WARD (2010), onde descrevem que pacientes desenvolvem polifagia, ela apresentava no momento perda de apetite.

Jericó (2014), descreve a distensão abdominal como um sinal clínico clássico relacionado a diversos fatores. Neste caso isso pode ser explicado pelo achado ultrassonográfico de peritonite e hepatomegalia, acúmulo de gordura local e fraqueza muscular como também foi descrito por Mooney e Peterson (2015).

A dermatite crônica apresentada na paciente também é um sinal clínico comum de HAC, podendo ser um indicativo de que a doença já vinha instalada há muito tempo. Ela pode ocorrer pela imunossupressão causada pelas altas concentrações de cortisol, tornando a pele mais susceptível a infecções secundárias, como a piodermite e dermatofitose (HERRTAGE, 2004).

Nos exames laboratoriais, os resultados foram compatíveis com os descritos em literatura. Stochham e Scott (2011) descrevem o leucograma de estresse como um achado importante, assim foi encontrado na paciente em questão neutrofilia e monocitose. Já a questão bioquímica teve evidente aumento das enzimas FA e ALT, concordando com Herrtage (2011), que relata o aumento de FA sendo a determinação bioquímica mais sensível para o HAC, e a elevação de ALT como resultado de danos hepáticos causados pelo acúmulo de glicogênio nos hepatócitos.

Referente aos achados de US, a principal alteração foi adrenomegalia bilateral. Esta alteração discorda do padrão de HAC iatrogênico, pois ao ter sua função suprimida pelos glicocorticóides exógenos, normalmente ocorre atrofia bilateral das glândulas (FELDMAN; NELSON, 2004; DE MARCO, 2015). Hiperplasia bilateral do córtex de glândulas adrenais, ocorre em casos de HAC espontâneo, devido ao excessivo estímulo das células corticotróficas, pelo ACTH (NELSON & COUTO, 2006). Porém outras alterações no exame de US são compatíveis com as descritas na literatura, como hepatomegalia, distensão de vesícula urinárias e cálculos vesicais. (HERRTAGE e RAMSEY, 2015).

As alterações na ausculta cardíaca juntamente com o exame de ECG sugerem hipertensão que foi descrita por Beltrami e Balda (2015) como ocorrência em até 85% dos casos. Não foi possível fazer o aferimento para constatação real do valor da PA. O uso de enalapril se mostrou efetivo no controle dos sinais clínicos.

O teste endócrino de escolha foi SBDD, pois o exame de estimulação com ACTH não estava disponível, além de que até o momento, a suspeita se baseava tanto em HAC espontâneo quanto iatrogênico. Segundo Gilor e Graves (2011), o teste de supressão com baixa dose de dexametasona é considerado o teste de escolha para o diagnóstico da HAC devido a sua sensibilidade.

O resultado do teste SBDD foi de valor do cortisol basal inferior a 1 ug/dl nas três amostras. De acordo com GOULD, SM et. al. (2001), é esperado encontrar este resultado com baixa atividade adrenal em casos de HAC iatrogênico ou hipoadrenocorticism. Porém, é de se esperar que este resultado seja um falso negativo de hipercortisolismo, logo que a especificidade do teste varia de 40 a 50% e é afetada pelo uso de glicocorticóides exógenos e pelo estresse (PÉREZ-ALENZA; MELIÁN, 2017).

Hipoadrenocorticism seria um diagnóstico diferencial no caso dessa paciente, porém essa suspeita perde fundamentos por ser rara e estar fortemente

ligada à atrofia ou destruição do córtex da adrenal (SIECHEN J.; NEIGER R., 2013). Ainda assim, mantém a suspeita e necessidade da realização do teste de estimulação com ACTH, o qual é considerado o método de eleição no diagnóstico do hipoadrenocorticism (ALESSANDRA, MV., 2019).

O uso de trilostano se mostrou efetivo pois houve evidente melhora no quadro da paciente no período de 30 dias, assim como constatou Mooney e Peterson (2012), que trilostano tem de 67 a 90% de eficácia na resolução de vários sintomas de hiperadrenocorticism, agindo de forma redutora da síntese de cortisol.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O bom funcionamento da glândula adrenal é de extrema importância para a homeostasia do organismo, quando isto não acontece, diversos problemas surgem, tornando um desafio para o médico veterinário o fechamento do diagnóstico, pois é comum tutores não aderirem aos exames necessários.

A realização do estágio curricular na clínica veterinária, permite ao aluno ter a experiência da rotina real vivida, além de trabalhar a fundo seu raciocínio e conhecimento participando ativamente dos casos acompanhados. Tanto a endocrinologia, quanto as outras áreas vistas, foram muito importantes para a preparação ao mercado de trabalho.

7 REFERÊNCIAS

- ALESSANDRA, M. V. Hipoadrenocorticismo. In JERICÓ, M.M., **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Vol. 2. Rio de Janeiro. ROCA, 2015. p 1713-1720.
- BEHREND, E. N. Canine hyperadrenocorticism (Cushing's Syndrome). In: FELDMAN, E. C.; NELSON, R.W.; REUSCH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; BEHREND, E. **Canine and Feline Endocrinology**. 4.ed. St. Louis, Missouri: Saunders, 2015. p. 377-444.
- BEHREND, E. N.; KEMPPAINEN, R. J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. 31(5): 985-1004, 2001.
- BEHREND, E. N.; KOOISTRA, H. S.; NELSON, R.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 1292-1304, 2013.
- BEHREND, E. N.; MOORE, D. G.; WARD, M.C. **Clinical Endocrinology of Companion Animals**. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2010. 538pg.
- BELTRAMI, J. C.; BALDA, A. C. Hipertensão arterial sistêmica em cães com hiperadrenocorticismo – estudo retrospectivo. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 13, n. 2, 2015.
- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. 3 a ed., São Paulo: ROCA, 2008.
- BISHOP, B.; LATTAN, P. Canine Hyperadrenocorticism. **Veterinary Focus**, v.25, n.1, p. 48-56, 2015.
- BOYSEN SR. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: Diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**. 2008
- BRETAS-VIANA, F. A. **Guia Terapêutico Veterinário**. 3 a ed. Minas Gerais: Editora CEM, 2014.
- CHOI, J., KIM, H., & YOON, J. Ultrasonographic Adrenal Gland Measurements in Clinically Normal Small Breed Dogs and Comparison with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. **Journl of Veterinary Medical Science**, vol. 73(no. 8), 2011. P. 985–989.
- CHURCH, DAVID B. Hipoadrenocorticismo em cães, in I. Mooney, Carmel T. II. Peterson, Mark E., Manual da endocrinologia de cães e gatos. 4 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2012. p 189-200.
- CRIVELLENTI, S. B.; MALTA, C. A. S. A endocrinologia da poliúria e da polidipsia. **Revista de literatura**. P.22-25, 2015. Disponível em <http://publicacoes.unifran.br/index.php/investigacao/article/download/1073/789> Acesso em 25 de ago de 2022.

- DE MARCO, V. Hiperadrenocorticismo canino. In: JERICO, M. M.; KOGIKA, M. M.; ANDRADE, J. P. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 1691-1703.
- DOUGLASS JP, BERRY CR AND JAMES S. Ultrasonographic adrenal gland measurements in dogs without evidence of adrenal disease. **Veterinary Radiology and Ultrasound** 38, 1997. P. 124–130
- ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2156 p.
- FELDMAN, E. C. Comparison of ACTH response and dexamethasone suppression as screening tests in canine hyperadrenocorticism. **J Am Vet Med Assoc**. 1983; 182:506–510
- FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Hyperadrenocorticism in dogs. In: **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 3rd ed. Elsevier Health Sciences. 252–358, 2004.
- FRANK, L. A. Comparative, dermatology-canine endocrine dermatoses. **Clinics in Dermatology**, New York, v.24, n.4, p.317-325, jul./aug.2006.
- GANONG WF. A medula e o córtex suprarrenais. In: **Fisiologia médica**. McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2000. p. 259-77.
- GONZALÉZ, F. H. D.; SILVA, S.C. **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária**. Porto Alegre: UFRGS, 2003. 198 p.
- GOULD SM, BAINES EA, MANNION PA, EVANS H, HERRTAGE ME. Use of endogenous ACTH concentration and adrenal ultrasonography to distinguish the cause of canine hyperadrenocorticism. **J Small Anim Pract**. 2001.
- GRECO, D.S. Hyperadrenocorticism Associated with Sex Steroid Excess. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, St. Louis, v.22, n.1, p.12-17, feb. 2007.
- GROOTERS AM, BILLER DS AND MERRYMAN J. Ultrasonographic parameters of normal canine adrenal glands: comparison to necropsy findings. **Veterinary Radiology and Ultrasound** 36, 1995. P.126–130.
- HÉRIPRET, D. Hypothyroidism. In: GUAGUÉRE, E; PRÉLAUD, P; CRAIG, M. Eds. **A Practical Guide to Canine Dermatology**. Meril. Kaliantis, 2008, p.351-359.
- HERRTAGE, M. E. Canine Hyperadrenocorticism. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **Canine and Feline Endocrinology**. 3 a ed. Dorset: BSAVA, p. 150-180, 2004.
- HERRTAGE, M. E. Diagnosing canine hyperadrenocorticism. Proceedings of the 36th **world small animal veterinary congress**. Jeju, Korea, 2011.
- HERRTAGE, M. E.; RAMSEY, I. K. Hiperadrenocorticismo em Cães. In: MOONEY. C. T.; PETERSON, M. E. **Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos**. 4.ed. São ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.15 n.28; p. 2018 617 Paulo: Roca, 2015. p. 254-289.

- HNILICA, K. A. Dermatologia de pequenos animais: **Atlas colorido e guia terapêutico**. 3a ed., Elsevier, 2012.
- HOERAUF A, REUSCH CE. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in six dogs with hypoadrenocorticism. **J Am Anim Hosp Assoc**. 1999.
- JERICÓ, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2014.
- JERICÓ, M. M.; KOGIKA, M. M.; NETO, J. P. A. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. 2464p.
- JUNQUEIRA L. C. and CARNEIRO J. **Histologia básica**. 12ª Ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan. 2013.
- KLEIN SC; PETERSON ME. Canine hypoadrenocorticism: Part I. **Can Vet J** 2010.
- KÖNIG H. E. and LIEBICH H. G. **Anatomia dos Animais Domésticos**. 4ª Ed. Porto Alegre, Brasil: ARTMED, 2004.
- KOOISTRA, H. S.; RIJNBERK, A. D. **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**. 2 a ed., Hannover: Schlutersche. p. 93-140, 2010.
- KOOK PH, GREEST P, RAUTE-KREINSEN U, LEO C, REUSCH CE. Addison's disease due to bilateral adrenal malignancy in a dog. **Journal of Small Animal Practice** 2010.
- LA PERLE, K.M.D. 2012. Endocrine system. In: ZACHARY, J.; MCGAVIN, M.D.; (Eds) **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. 5th ed. St Louis: Elsevier Mosby, p. 660-696, 2002.
- MEEKING S. Treatment of acute adrenal insufficiency. **Clin Techn Small Anim Pract**. 2007.
- MELIÁN C, PÉREZ-LÓPEZ L, SAAVEDRA P, RAVELO-GARCÍA AG, SANTOS Y, JABER JR.
Ultrasound evaluation of adrenal gland size in clinically healthy dogs and in dogs with hyperadrenocorticism. **Vet Rec**. 2021
- MELIÁN C, Stefanacci J, Peterson ME, Kintzer PP. Radiographic findings in dogs with naturally-occurring primary hypoadrenocorticism. **J Am Anim Hosp Assoc**. 1999.
- MOLINA, PATRICIA E. **Fisiologia endócrina**. 4. ed. São Paulo: AMGH, 2014.
- MOONEY, C. T; PETERSON, M. E. BSAVA **Manual de endocrinologia em cães e gatos**. 4 eds. Rio de Janeiro: Roca, 2015.
- MOURA; F. T. B. Hiperadrenocorticismo canino: abordagem diagnóstica e terapêutica. Dissertação de Mestrado, 2015.
- NELSON, J.C. et al. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 218, n. 11, p. 1787-1791, 2001.

NELSON, R. W. Distúrbios da Glândula Tireoide. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (Ed.) **Medicina Interna de Pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015a. Cap. 51, p. 740-776.

NELSON, R. W., & COUTO, C. G. **Medicina Interna de pequenos animais** (3a ed.). Rio de Janeiro: Mosby - Elsevier Editora Ltda. 2006.

NELSON, R.W. Distúrbios Endócrinos. In: NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, Cap.6, p.697-851, 2010.

PÉREZ-ALENZA, D.; MELIÁN, C. Hyperadrenocorticism in Dogs. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTE, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. p. 4345

PETERSON ME, KINTZER PP, KASS PH. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). **J Am Vet Med Assoc**. 1996.

PETERSON, M. E.; KINTZER, P. P. Doenças da Glândula Adrenal. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais**. 3.ed. São Paulo: Roca, 2008. p. 363-380.

PÖPPL, A.G. et al. Frequency of Endocrinopathies and Characteristics of Affected Dogs and Cats in Southern Brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**. 44: 1379, 2016.

REINE, N. J. Medical Management of PituitaryDependent Hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 22, n. 1, p. 18-25, 2012.

REUSCH, C. E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine Hypertension in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America*: **Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 335-352, 2010.

RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H.S. **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**. 2 ed. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co., 338 p. 2010.

ROMÃO, F. G.; LEITÃO, L. M. M.; MACHADO, L. H. A.; LOURENÇO, M L. G.; MAMPRIM, M. J.; et al. Hiperadrenocorticism em Cães – Revisão. **Clínica Veterinária**. a. 16, n. 91, p. 86-92, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/137037>>.

SCARAMPELLA, F. Alopecia Endócrina no Cão. **Veterinary Focus**, Boulogne, v.21, n.1, p. 40 - 46, 2011.

SCHNABEL, A.M. et al, V. Aspectos epidemiológicos das endocrinopatias em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Guarulhos (UNG) entre agosto 2004 à abril 2006. In: **Anais 6º Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais**. p.185, 2006.

SICKEN J, NEIGER R. Addisonian crisis and severe acidosis in a cat: a case of feline hypoadrenocorticism. **Journal of Feline Medicine and Surgery** 2013; 15(10): 941-44.

SILVA RC. Insuficiência Adrenal. In: Bandeira F, Graf H, Griz L, Faria M, Lazaretti-Castro M, editors. **Endocrinologia e Diabetes**. Medbook; 2009. p. 295-302.

STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. Leucócitos. In: Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. Cap. 2. p. 45-89, 2011.

THOMPSON AL, SCOTT-MONCRIEFF JC, ANDERSON JD. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). **J Am Vet Med Assoc.** 2007.

VAESSEN, M. M. KOOISTRA, H. S.; MOL, J. A.; RIJNBERK, A. Urinary corticoid: creatinine ratios in healthy pet dogs after oral low-dose dexamethasone suppression tests. **Veterinary Record**, v. 155, p. 518-521, 2004.

VARGAS AM. Emergências Endócrinas. In: Santos MM, Fragata FS, editors. Emergencia e Terapia Intensiva Veterinária em Pequenos Animais. **Bases para o atendimento hospitalar.** Roca; 2008. p. 343-348.