UNESP - UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINARIA E ZOOTECNIA
CÂMPUS DE BOTUCATU

Thales Nunes de Albuquerque Rodrigues

HIPERADRENOCORTICISMO HIPÓFISE DEPENDENTE EM CÃES

Botucatu
2009

Thales Nunes de Albuquerque Rodrigues

HIPERADRENOCORTICISMO HIPÓFISE DEPENDENTE EM CÃES

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
"Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, SP,
para obtenção do grau de médico veterinário

Área de Concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais

Preceptor: *Profa. Adj. Dra. Maria Denise Lopes*

Coordenador de Estágios: *Prof. Ass. Dr. Francisco José Teixeira Neto*

Botucatu
2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Rodrigues, Thales Nunes de Albuquerque.
Hiperadrenocorticismo hipófise dependente em cães / Thales Nunes de Albuquerque Rodrigues. – Botucatu : [s.n.], 2009

Trabalho de conclusão (bacharelado – Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2009
Preceptor: Maria Denise Lopes

1. Cão - Doenças - Aspectos endócrinos 2. Endocrinologia veterinária

Palavras-chave: Cães; Endocrinologia; Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente

RESUMO

O hiperadrenocorticismo espontâneo é uma das doenças endócrinas mais comum nos cães, e é causada pela produção excessiva de cortisol pelo córtex da adrenal. Na maioria dos casos (85-90%), apresenta um tumor hipofisário, e por esse motivo, é chamado de hiperadrenocorticismo hipófise-dependente. Neste trabalho, foi realizada uma ampla discussão a respeito dos diferentes métodos diagnósticos e os inúmeros fármacos que estão sendo utilizados para o tratamento do hiperadrenocorticismo hipófise-dependente, bem como seus benefícios e efeitos colaterais, ficando a cargo do médico veterinário, juntamente com o proprietário, optar pelo uso ou não de cada um deles.

Palavras-chave: hiperadrenocorticismo hipófise-dependente, cães, endocrinologia.

ABSTRACT

The spontaneous hyperadrenocorticism is one of the most common endocrine diseases in dogs, and is caused by an excessive production of cortisol by the adrenal cortex. In most cases (85-90%) occur the presence of a pituitary tumor, and for this reason, it is called hyperadrenocorticism pituitary-dependent. In this work, was realized a broad discussion about the different diagnostic methods and the many drugs that are used to treat hyperadrenocorticism pituitary-dependent and its benefits and side effects, leaving it to the veterinarian, along with the owner, choose to use or not each one of them.

Key-words: hyperadrenocorticism pituitary-dependent, dogs, endocrinology.

SUMÁRIO

Resumo 3

Abstract 4

1- INTRODUÇÃO 6

2- REVISÃO DE LITERATURA 8

3- CONCLUSÃO 23

4- REFERÊNCIAS 24

1 INTRODUÇÃO

Em 1932, Dr. Harvey Cushing, renomado cirurgião norte-americano e um pioneiro na neurocirurgia, descreveu, em oito seres humanos, uma desordem que sugeriu ser o resultado do "basofilismo-pituitário". Estudos cuidadosos destes e outros indivíduos, posteriormente sugeriram inúmeras causas para a ocorrência desta síndrome, conhecida atualmente como hiperadrenocorticismo, tendo como denominador comum o excesso crônico na concentração sérica de cortisol. (FELDMAN & NELSON , 2004). A definição de Doença de Cushing é aplicada para casos de hiperadrenocorticismo, no qual o hipercortisolismo ocorre secundariamente a uma secreção excessiva e inapropriada do hormônio adrenocorticotrófico, ACTH, pela hipófise. Isto é também denominado: hiperadrenocorticismo hipófise-dependente (FELDMAN & NELSON , 2004; PÉREZ ALENZA et al, 2002; NEIGER et al. 2002; PETERSON, 2001).

Segundo SCOTT & MILLER (1996), o hipotálamo e a hipófise são anatômica e funcionalmente conhecidos como o "cérebro endócrino". O hipotálamo é uma formação situada na parte média da porção inferior do cérebro, constituída fundamentalmente por neurônios. Encontra-se junto ao terceiro ventrículo, por baixo de um grande núcleo cinzento da base do cérebro denominado tálamo. Em sua parte central surge uma saliência em forma de funil, formando um apêndice, comunicando-se com a hipófise.

A hipófise é uma pequena glândula em forma de gema que pende da base do cérebro, imediatamente por baixo do hipotálamo, situada junto a uma concavidade do osso esfenóide conhecida como sela turca. Diferentemente dos humanos os cães tem uma área que separa a hipófise anterior da posterior. Esta área e chamada de *pars intermédia* (FELDMAN & NELSON , 2004). A *pars distalis*, originada a partir de uma saliência da faringe durante o estado embrionário, é uma estrutura eminentemente glandular formada por células especializadas na produção hormonal,

e entre outros tipos celulares, por células corticotróficas que secretam ACTH (PETERSON, 1982).

Nos mamíferos, as adrenais, também denominadas supra-renais, são estruturas bilaterais situadas sobre a porção dorsal do abdômen, próximas a junção tóraco-lombar (NELSON & COUTO, 2006). São retroperitoneais e, no geral, localizadas crâniomedialmente ao rim correspondente (DYCE et al., 1990). São glândulas embriológicas, morfológicas e funcionalmente separáveis em duas porções distintas: córtex e medula adrenal. A medula é produtora de adrenalina e noradrenalina. O córtex subdivide-se em três porções: glomerulosa, porção mais externa, produtora de mineralocorticóides, principalmente aldosterona; zona fasciculada, intermediária, produtora de glicocorticóides principalmente o cortisol; e por fim, a porção reticular, a qual sintetiza e secreta andrógenos, e cortisol em menor quantidade (DUKES, 1993). As regiões ou zonas, fasciculada e reticular, sofrem a ação do hormônio corticotrófico (ACTH), secretado pela hipófise (FELDMAN & NELSON , 2004).

A atividade das adrenais é regulada por controle central, hipotalâmico, por intermédio do CRH (hormônio liberador da corticotrofina) que estimula a produção de ACTH pela hipófise, estimulando por sua vez a adrenal na produção de corticosteróides. Os corticosteróides exercem um retro-controle negativo sobre o hipotálamo e a hipófise, diminuindo a secreção de CRH e ACTH por essas glândulas (FELDMAN & NELSON, 2004; SCOTT & MILLER, 1996; NELSON & COUTO, 2006; TYLLEY & SMITH, 2000).

A classificação patofisiológica do hiperadrenocorticismo hipófise-dependente inclui tumores de hipófise que sintetizam e secretam ACTH em excesso, com hiperplasia adrenocortical bilateral secundária, e hiperplasia de hipófise com hiperplasia adrenocortical bilateral secundária devido à secreção excessiva de CRH, causada por desordens hipotalâmicas (FELDMAN & NELSON , 2004; NELSON & COUTO, 2006, SCOTT & MILLER, 1996; TYLLEY & SMITH, 2000).

O hiperadrenocorticismo hipófise-dependente é uma das doenças metabólicas mais importantes nos cães (HOENING & FERGUNSON, 1991), desenvolvendo-se

tipicamente em cães adultos a idosos, de 6 anos ou mais (75% com mais de 9 anos, e média de 11,4 anos), porém, já relatado em cães jovens de até 1 ano de idade (NELSON & COUTO, 2006; FELDMAN & NELSON , 2004). Além de ser a causa mais comum de hiperadrenocorticismo espontâneo em cães, sendo responsável por aproximadamente 80 a 85% dos casos (PETERSON, 2001; NEIGER et al., 2004; PÉREZ ALENZA et al., 2002, FELDMAN & NELSON , 2004, SCOTT & MILLER, 1996).

A realização deste trabalho se dá, devido à importância e a elevada incidência desta enfermidade, tendo como objetivo descrever a fisiopatologia do hiperadrenocorticismo hipófise-dependente em cães, enfatizando os sinais clínicos, formas diagnósticas e tratamento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O hiperadrenocorticismo hipófise-dependente (HHD) é uma enfermidade metabólica que ocorre devido a um distúrbio de hipersecreção de ACTH pela hipófise, e secundariamente a isto, uma hiperplasia adrenocortical bilateral, resultando em secreção excessiva de cortisol. A retroalimentação negativa de inibição da secreção de ACTH pelos níveis elevados de cortisol sérico torna-se ineficiente. O HHD pode ser classificado como primário quando a desordem é de origem hipofisária e secundária quando hipotalâmica (FELDMAN & NELSON, 2004).

Em 85-90% dos casos de HHD a origem é hipofisária, onde os cães apresentam tumores funcionais de hipófise (FELDMAN & NELSON, 2004). O adenoma de *pars distalis* (hipófise anterior) é o achado histológico mais comum (70-75%), havendo uma porcentagem menor de adenoma de *pars intermédia* (25-30%), e relatos de alguns cães diagnosticados com carcinoma funcional da hipófise (PETERSON, 1999; FELDMAN & NELSON, 2004; NELSON & COUTO, 2006).

Nos cães com HHD secundário, a hiperplasia difusa das células corticotróficas foi notada em 10-15% dos cães com HHD. Sua etiologia é desconhecida, mas acredita-se que seja resultado da estimulação excessiva da hipófise anterior pelo CRH, devido a um distúrbio hipotalâmico ou por outras alterações no SNC (NELSON & COUTO, 2006).

A *pars intermédia* apresenta dois tipos celulares: células A e células B (HALMI, 1981) e a secreção de ACTH é regulada não só apenas pelo CRH e pelo cortisol sérico, como também pela dopamina e pela serotonina (FELDMAN & NELSON, 2004). Pesquisadores tem realizado tentativas de distinguir tumores de *pars intermédia* dos tumores de *pars distalis*, sugerindo que animais com tumores de *pars intermédia* de células B e tumores de *pars distalis* apresentam valores aumentados de ACTH endógeno, o que não ocorreria em tumores de células A da *pars intermédia* (PETERSON, 1987). Segundo FELDMAN & NELSON (2004), não é possível realizar essa diferenciação em testes *ante-mortem.*

Nenhuma predileção sexual é observada no HHD (SCOTT & MILLER, 1996), podendo ocorrer em cães de todas as raças e de todos os tamanhos. Entretanto, tende a ocorrer freqüentemente em cães de raças menores (75% dos casos) como: Poodles, Dachshund, algumas raças Terrier, Beagles entre outros (NELSON & COUTO, 2006; SCOTT & MILLER, 1996).

A produção excessiva de glicocorticóides inibe o funcionamento normal da hipófise, interferindo na secreção dos outros hormônios hipofisários (GH, TSH, FSH, LH), podendo levar ao hipotireoidismo secundário, alterações de ciclo estral em fêmeas e distúrbios do crescimento (FELDMAN & NELSON, 2004).

SINAIS CLÍNICOS

Segundo SCOTT (1996), a grande maioria dos cães com hiperadrenocorticismo hipófise-dependente apresentam sinais clínicos de progressão lenta, não alarmando os proprietários e confundindo estes com sinais de envelhecimento do animal. FELDMAN & NELSON (2004) relatam que a procura

pelo profissional médico veterinário, se dá apenas quando os sinais tornam-se intoleráveis ao proprietário. Além do mais, a sintomatologia apresentada pelo animal não é utilizada como meio auxiliar confiável para diferenciar a etiologia do hiperadrenocorticismo.

As queixas mais comumente relatadas pelos proprietários são de poliúria e polidpsia (80-85% dos casos). A poliúria é definida como a produção urinária acima de 50 ml/kg/dia, e a polidpsia, a ingestão acima de 100 ml/kg/dia de líquidos. (FELDMAN & NELSON, 2004).

A polifagia é observada em aproximadamente 80% dos casos segundo FELDMAN & NELSON (2004). Ocorre como consequência direta da ação dos glicocorticóides. Muitos proprietários associam a ingestão excessiva de alimentos a um hábito saudável do animal (NELSON & COUTO, 2006).

A distensão abdominal (abdômen penduloso) é um sintoma clássico em cães que apresentam esta enfermidade (SCOTT & MILLER, 1996; NELSON & COUTO, 2006), e resulta de vários fatores como: redistribuição de tecido adiposo no abdômen, enfraquecimento da musculatura abdominal por catabolismo protéico e hepatomegalia secundária ao excesso de glicocorticóides. Cães com HHD não ganham quantidades consideráveis de peso, sendo a obesidade verdadeira, observada em menos da metade dos cães (FELDMAN & NELSON, 2004).

Atrofia muscular esquelética e fraqueza são duas das mais frequentes alterações musculoesqueléticas em HHD (75% dos casos) (FELDMAN & NELSON, 2004). Letargia e tolerância diminuída a exercícios também podem estar presentes (SCOTT & MILLER, 1996). O HHD pode exacerbar problemas como a ruptura do ligamento cruzado anterior, luxação de patela, doença articular degenerativa e artrite (FELDMAN & NELSON, 2004).

As alterações cutâneas são muito freqüentes em HHD, além de alterações da pelagem como perda de brilho, crescimento lento da pelagem tosada, hipotricose e alopecia. A alopecia é do tipo simétrico bilateral e envolve o tronco, poupando cabeça e extremidades distais. A mudança da cor do pelame pode estar presente. Os sinais

cutâneos incluem: pele fina e hipotônica, hiperpigmentação, teleangiectasia, seborréia, comedões, calcinose cutânea, piodermite bacteriana secundária e até mesmo demodicose e malasseziose (SCOTT & MILLER, 1996).

Pode ser observada districção respiratória, devido à fraqueza da musculatura envolvida na respiração, além da pressão sobre o diafragma pelo fígado aumentado de volume e pelo acúmulo de gordura abdominal (FELDMAN & NELSON, 2004). As complicações respiratórias incluem respiração ofegante excessiva, broncopneumonia, mineralização e fibrose distrófica e tromboembolismo pulmonar (SCOTT & MILLER, 1996).

A atrofia testicular pode ser observada em machos inteiros (SCOTT & MILLER, 1996). Anestro persistente é freqüentemente observado em fêmeas intactas com HHD. Estas alterações ocorrem devido à retroalimentação negativa causada pela hipecortisolemia, diminuindo a secreção de FSH E LH (BIRCHARD & SHERDING, 1998).

Os sinais neurológicos podem desenvolver-se, nos casos de HHD, como resultado da expansão do tumor para o hipotálamo e tálamo, podendo estar presente em 10 a 20% dos casos (NELSON & COUTO, 2006). As alterações mais observadas incluem letargia e apatia, também podem ocorrer ataxia, cegueira, pressão da cabeça contra objetos, sonolência, síndrome de Horner, anisocoria, andar em círculos, hiperestesia, convulsões e alterações comportamentais como agressividade, depressão e automutilação (SCOTT & MILLER, 1996).

O hipercortisolismo causa aumento da resistência à insulina, podendo levar ao desenvolvimento de Diabetes Mellitus. Os sinais clínicos (exceto poliúria e polidpsia) e achados do exame físico não estão presentes em cães com Diabetes Mellitus e HHD concomitante. (NELSON & COUTO, 2006). Outras complicações incluem: hipertensão, infecções do trato urinário, urolitíase e pancreatite aguda (FELDMAN & NELSON, 2004).

DIAGNÓSTICO

Deve-se realizar uma avaliação completa em qualquer cão com suspeita de hiperadrenocorticismo, que deve incluir hemograma completo, painel bioquímico sérico, urinálise com cultura bacteriana e, se disponível, ultrassonografia abdominal. Os resultados desses testes ajudarão a aumentar ou diminuir o índice de suspeitas com relação ao hiperadrenocorticismo, a identificar problemas simultâneos, como Diabetes Mellitus, e no caso da ultrassonografias, oferecerá informações valiosas para localizar a causa do distúrbio (se é HHD ou tumor de adrenal).

No exame de hemograma observa-se classicamente leucocitose (17000 a 68000/µL) por neutrofilia (11500 a 65000/ µL), além de linfopenia (zero a 1000/ µL) e eosinopenia (zero a 1000/ µL) (SCOTT & MILLER, 1996). A linfopenia e a eosinopenia estão presentes em 80% dos casos de hiperadrenocorticismo (FELDMAN & NELSON, 2004; RHODES, 2005). Também podem ser observados eritrocitose, trombocitose e neutrófilos hipersegmentados (SCOTT & MILLER, 1996; PETERSON, 2007).

Cães com HHD podem apresentar valores aumentados na concentração plasmática de glicose, pois a hipercortisolemia aumenta a gliconeogênese e aumenta a resistência à insulina (FELDMAN & NELSON , 2004). Segundo RHODES (2005) 10% dos cães com HHD apresentam diabetes mellitus. 95% dos animais apresentam aumento nos valores de fosfatase alcalina (FA) sendo este, um dos indicadores mais confiáveis da enfermidade. 85% dos cães têm FA acima de 150 UI/L. Entretanto, não há correlação entre a magnitude do aumento de FA e a gravidade da doença (NELSON & COUTO, 2006).

Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) sérica podem estar aumentados secundariamente a danos hepáticos ocasionados pelos glicocorticóides (FELDMAN & NELSON , 2004). O colesterol encontra-se aumentado em 75% dos cães com HHD, e há aumento nos valores de triglicerídeos em 40% dos casos. (RHODES, 2005; MARCO, 2001). Um terço dos enfermos podem apresentar hipofosfatemia por conta da diurese induzida pelos corticóides (FELDMAN & NELSON, 2004).

Aspartato transaminase sérica (AST) e nitrogênio uréico sanguíneo (BUN) podem estar elevados (SCOTT & MILLER, 1996).

A urinálise é um dos mais importantes exames avaliados em cães suspeitos de portarem o hiperadrenocorticismo (FELDMAN & NELSON, 2004). Segundo NELSON & COUTO (2006) a densidade urinária é tipicamente menor que 1, 015 em 85% dos casos. Cerca de 15 % dos animais apresenta glicosúria devido à Diabetes Mellitus (SCOTT & MILLER, 1996). A proteinúria é observada em 45% dos casos de HHD não tratados (NELSON & COUTO, 2006). A infecção do trato urinário é observada em aproximadamente 50% dos casos (SCOTT & MILLER, 1996) e por isso, em suspeita de HHD é recomendado urocultura e antibiograma. (NELSON & COUTO, 2006).

Os níveis de T4 total, T4 livre e T3 estão diminuídos em 70% dos casos de HHD e, geralmente, não indicam hipotireoidismo. A hipercortisolemia diminui a secreção de TSH (FELDMAN & NELSON, 2004). Ocasionalmente pode-se observar hipotireodismo concomitante, sendo necessário nestes casos, a reposição hormonal. Pode-se observar também supressão de LH, FSH, GH e Prolactina (SCOTT & MILLER, 1996)

Os sinais clínicos, achados do exame físico, alterações clínicopatológicas e ultrassonografia comumente estabelecem diagnóstico presuntivo de hiperadrenocorticismo. O diagnóstico e o estabelecimento da causa se confirmam com a realização de testes específicos do eixo hipofisário-adrenocortical. (HESS & WARD, 1998; NELSON & COUTO, 2006). É importante salientar que nenhum destes testes são infalíveis. Quando os resultados são questionáveis, outro teste pode ser realizado, ou o mesmo teste dentro de um intervalo de 1 a 2 meses. Se houver dúvida com relação ao diagnóstico, o tratamento não deve iniciado e o cão deve ser reavaliado (NELSON & COUTO, 2006). A mensuração de cortisol basal não tem valor diagnóstico (BIRCHARD & SCHERDING, 1998), assim como a relação cortisol-creatinina urinária que, quando tem valores dentro dos padrões de referência, descarta a suspeita de hiperadrenocorticismo, porém, quando aumentado não pode ser

utilizado como base para o diagnóstico (REUSCH et al., 1999; BARKER et al., 2005).

Teste de estimulação com ACTH: É um teste de triagem relativamente confiável, prático e seguro na avaliação diagnóstica de hiperadrenocorticismo, apresentando aproximadamente 80% de precisão (NELSON & COUTO, 2006). Os valores normais na concentração basal de cortisol são de 0,5 a 0,6 µg/dL, e os valores pós-estimulação variam de 6 a 17 µg/dL. Valores entre 17 a 22 µg /dL não confirmam o diagnóstico e valores acima de 22 µg /dL são consistentes com hiperadrenocorticismo (FELDMAN & NELSON, 2004). É o melhor teste para diferenciar HAC espontâneo do iatrogênico, porém não é capaz de diferenciar HHD de um tumor de adrenal (BIRCHARD & SHERDING, 1998). Além do mais é o melhor teste para monitorar a eficácia da terapia do hiperadrenocorticismo (FELDMAN & NELSON, 2004).

Teste de supressão com baixa dose de dexametasona: É um teste diagnóstico confiável pra diferenciar cães normais daqueles com hiperadrenocorticismo, utilizado como teste diagnóstico inicial para confirmar hiperadrenocorticismo espontâneo. Apresenta aproximadamente 85% de precisão e não identifica o hiperadrenocorticismo iatrogênico. Não deve ser utilizado para monitoração da terapia. O teste de supressão sofre interferência de estresse, administração de anticonvulsivantes, corticosteróides exógenos e doenças não relacionadas à adrenal. A dexametasona é utilizada, pois não interfere nos radioimunoensaios para mensurar as concentrações séricas de cortisol (NELSON & COUTO, 2006) O teste consiste na coleta de sangue para mensuração de cortisol basal em seguida administra-se 0,01 mg /kg IV de dexametasona e mais duas coletas de sangue são realizadas com 4 e 8 horas após a aplicação de dexametasona para mensurar a concentração plasmática de cortisol (FELDMAN & NELSON, 2004).

A concentração plasmática de cortisol avaliada 8 horas após a administração de dexametasona é utilizada para confirmar a suspeita de hiperadrenocorticismo. Cães normais apresentam valores inferiores a 1 µg/dL, e cães com HHD e tumores de

adrenal têm valores maiores ou iguais a 1,4 µg/dL. Concentrações plasmáticas de cortisol entre 1 e 1,4 µg/dL são inconclusivas quanto ao diagnóstico. Os valores da concentração de cortisol plasmática 4 horas após a administração de dexametasona podem diferenciar HHD de tumores adrenais. Isto porque 60% dos cães com HHD apresentam supressão dos valores plasmáticos de cortisol após 4 horas da administração da dexametasona.

Teste de supressão com alta dose de dexametasona: Serve para diferenciar HDD de tumores de adrenal, porém 25% dos cães com HHD não apresentam supressão das concentrações de cortisol ao teste de com alta dose de dexametasona (FELDMAN & NELSON, 2004). A supressão da secreção de ACTH induzida pela dexametasona a partir de um tumor de hipófise é variável e pode depender da dose de dexametasona. A administração de doses cada vez maiores de dexametasona pode causar supressão em até 75% dos casos de HHD. Nos casos de tumores de adrenal, independentemente da dose de dexametasona utilizada não haverá supressão da concentração plasmática de cortisol. O teste é semelhante ao de baixa dose de dexametasona, a não ser pela diferença na dosagem de dexametasona administrada, que neste teste é dez vezes maior, isto é, 0,1mg /kg IV (NELSON & COUTO, 2006)

A supressão é definida como a concentração plasmática de cortisol 4 ou 8 horas pós dexametasona menor que 1,4 µg/dL e a concentração plasmática de cortisol inferior a 50% da concentração basal.

Concentração de ACTH endógeno: Este teste é utilizado para fazer diferenciação de HHD de tumores de adrenal. Aproximadamente 60% dos cães com tumor de adrenal apresentam valores quase indetectáveis de ACTH, enquanto 85% dos cães com HHD apresentam concentrações de ACTH maiores que 45 pg/ml. Valores entre 10 e 45 pg/ml não permitem estabelecer diagnóstico (NELSON & COUTO, 2006).

Para realizar diferenciação de HHD de tumores de adrenais, podem ser necessários ultrassom abdominal, tomografia intracraniana, testes de supressão com baixa dose de dexametasona 4 horas após sua administração, testes de supressão com

alta dose de dexametasona, testes de concentração de ACTH endógeno e no futuro a utilização de teste com estimulação de CRF (NELSON & COUTO, 2006; SCOTT & MILLER, 1996).

TRATAMENTO

Para o tratamento do HHD, muitas opções de terapia estão disponíveis, incluindo terapias medicamentosas e sofisticadas intervenções cirúrgicas (FELDMAN & NELSON, 2004).

Mitotano (Lysodren®)

É um derivado hidrocarboneto clorado que provoca necrose e atrofia seletiva das zonas fasciculada e reticular do córtex da adrenal enquanto a zona glomerulosa (produtora de aldosterona) é relativamente resistente (RAMSEY & NEIGER, 2007; SCOTT & MILLER, 1996). É uma medicação com eficácia de, aproximadamente, 80%. Os sinais clínicos mais evidentes (poliúria, polidpsia e polifagia) desaparecem em 2 a 3 semanas de tratamento e as alterações cutâneas em 3 meses (REINE, 2007). A absorção gastrointestinal do fármaco é aumentada quando associada a um alimento gorduroso (NELSON & COUTO, 2006; PETERSON, 2001). Sua administração deve ser realizada com luvas, pois o fármaco pode ser absorvido pela pele, sendo citotóxico para as adrenais dos humanos (RAMSEY & NEIGER, 2007).

Os distúrbios mais comuns, relacionados com a administração da droga, são os gastrointestinais, como vômitos e diarréias, que ocorrem após um curto período de administração do medicamento. Os efeitos colaterais do mitotano indicativos de hipocortisolemia são vômitos, diarréias, anorexia, fraqueza e ataxia. Animais com hipocortisolemia severa podem apresentar crise Adissoniana (choque, hipoglicemia e distúrbios hidroeletrolíticos) (REINE, 2007).

A abordagem tradicional tem o objetivo de controlar o estado hiperadrenal sem causar sinais clínicos de hipoadrenocorticismo. Existem duas fases do tratamento com mitotano: uma fase inicial de indução, delineada para se obter o controle do

distúrbio, e uma fase de manutenção por toda a vida, para evitar a recorrência dos sinais da doença (NELSON & COUTO, 2006; PETERSON, 2001).

Fase de indução: Antes de se iniciar esta fase o proprietário deverá mensurar o consumo de água, apetite e atitude do animal durante alguns dias, para que se inicie a terapia (NELSON & COUTO, 2006; FELDMAN & NELSON, 2004). O tratamento consiste na administração de 40-50 mg /kg de mitotano, a cada 24 horas (NELSON & COUTO, 2006). O veterinário deve entrar em contato com o proprietário diariamente e instruir este a interromper o tratamento caso seja observado letargia, inapetência, vômitos, debilidade, diminuição na ingestão de água ou outras alterações. A fase de indução geralmente é finalizada quando for relatada redução do apetite, diminuição da ingestão de água, vômitos ou diarréia (NELSON & COUTO, 2006). RAMSEY & NIEGER (2007) sugerem a realização do teste de estimulação com ACTH após 10 a 14 dias do início do tratamento. Para FELDMAN & NELSON (2004) uma reavaliação (anamnese, exame físico e teste de indução com ACTH) deve ser realizada após 10 dias de tratamento. O resultado do teste de estimulação deve ser compatível com hipoadrenocorticismo, isto é, concentração plasmática de cortisol pós-indução inferior a 5 µg/dL.

Durante a fase de indução ocorrem os maiores riscos de hipocortisolemia ocasionados pelo mitotano (REINE, 2007). Alguns veterinários defendem a administração de doses baixas de glicocorticóides durante o período de indução, acreditando que isto possa minimizar as reações adversas causadas pelo hipocortisolismo, decorrente da terapia com mitotano. Os contrários a este tipo de prática contam com a resolução da poliúria, polidpsia e polifagia, para identificar o controle do hiperadrenocorticismo, entretanto, estes sinais podem persistir com a administração de glicocorticóides (NELSON & COUTO, 2006).

Fase de Manutenção: A fase de manutenção é iniciada quando for obtida resposta adrenal, identificada pelos sinais clínicos e pelo teste de estimulação por ACTH (FELDMAN & NELSON, 2004). A dose de manutenção é de 50mg/kg administradas de 2 a 3 vezes pela semana (REINE, 2007; NELSON & COUTO,

2006; PETERSON, 2001). Essa dose é arbitrária e ajustes são realizados baseados nos testes de estimulação por ACTH.

O primeiro teste é realizado com 3 a 4 semanas após o início da manutenção. O objetivo do tratamento de manutenção é manter a dosagem de cortisol pós- ACTH entre 2 e 5 µg/dl, nestes casos um novo teste de estimulação por ACTH deve ser repetido em 6 a 8 semanas. Se a concentração de cortisol pós- ACTH for superior a 5 a 6 µg/dl a quantidade por administração ou a freqüência devem ser aumentadas. Nos casos de valores de cortisol inferiores a 2 µg/dl pós- ACTH, a dose ou a freqüência de administração devem ser diminuídos e se forem observados sinais de hipoadrenocorticismo a terapia deve ser interrompida temporariamente. Quando os valores de cortisol estiverem estável entre 2 e 5 µg/dl os testes de estimulação devem ser realizados a cada 3 a 6 meses, a menos que se desenvolvam sinais de hiper ou hipoadrenocorticismo.

Trilostano (Vetoryl®)

O Trilostano é um inibidor competitivo da 3-ß-hidroxisteróide desidrogenase, que medeia a conversão da pregnenolona em progesterona na glândula adrenal, tendo como efeito final, a inibição da produção de cortisol (NEIGER et al., 2002). Há evidências clínicas e bioquímicas de que seu modo de ação possa ser mais complicado e ter influências espécie-específicas que ainda não foram completamente elucidadas no cão.

O Trilostano deve ser administrado junto a alimento para se melhor absorvido (RAMSEY & NIEGER, 2007). É uma opção viável, segura e eficaz para o tratamento do HHD (BRADOCK et al., 2003). Os efeitos colaterais são incomuns e incluem letargia, vômitos e alterações eletrolíticas (NELSON & COUTO, 2006). O Trilostano está disponível em cápsulas de 30, 60 e 120 mg por cápsula. Segundo NELSON & COUTO (2006) a dose recomendada é de 60 mg para cães entre 5 a 20 kg, 120 mg para cães entre 20 a 40 kg e 240 mg para aqueles entre 40 a 60 mg. O teste de estimulação pelo ACTH deve ser realizado 10 a 14 dias após o início do tratamento e

4 a 6 horas após a última administração de Trilostano. Nos casos de concentração plasmática de cortisol pós- ACTH estável, entre 2 e 5 µg/dl, o teste de estimulação deve ser realizado a cada 3 a 4 meses. Juntamente ao teste de estimulação por ACTH o painel bioquímico sérico e os eletrólitos devem ser monitorados. Nos casos em que a concentração de cortisol pós estimulação for superior a 5µg/dl ou forem observadas manifestações clínicas de hiperadrenocorticismo a dosagem deve ser aumentada de 60 em 60 mg até se atingirem os objetivos do tratamento (NELSON & COUTO, 2006).

Cetoconazol (Nizoral®)

É um fármaco antifúngico que inibe de forma reversível a esteroidogênese adrenal, ocasionando diminuição das concentrações de cortisol por inibição enzimática da biossíntese de esteróides (PETERSON, 2001). O Cetoconazol tem efeitos insignificantes sobre a produção de mineralocorticóides e apresenta baixa prevalência de toxicidade (NELSON & COUTO, 2006). Os efeitos adversos de sua administração incluem vômito, anorexia, diarréia e elevação transitória na atividade das enzimas hepáticas (PETERSON, 2001). Pode ser utilizado como tratamento primário em cães com menos de 5 kg em que o doseamento do mitotano é problemático, ou naqueles animais que apresentam sensibilidade a este medicamento (NELSON & COUTO, 2006). Suas desvantagens são o alto custo e as falhas na resposta à terapia (FELDMAN & NELSON, 2004).

A dose inicial é de 5mg/kg a cada doze horas durante 7 dias. Se não for observada alteração de apetite do paciente a dose é aumentada para 10 mg /kg a cada doze horas por catorze dias. Um teste de estimulação por ACTH deve ser realizado dez a catorze dias depois do início da administração da maior dose de Cetoconazol. Se uma resposta hipoadrenal adequada (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 a cada 12 horas (NELSON & COUTO, 2006). No caso de manifestações clínicas de hipocortisolismo a dose deve ser reduzida ou o tratamento

interrompido, e se necessário for, administração de glicocorticóide pode ser realizada, dessa maneira os sintomas são rapidamente resolvidos (PETERSON, 2001). Recomenda-se controle com testes de estimulação por ACTH a cada 3 a 6 meses (NELSON & COUTO, 2006).

L-Deprenil (Anipryl®)

L-Deprenil ou Selegilina é um inibidor irreversível da monoamina oxidase tipo B usado no tratamento de doença de Parkinson em humanos, e recentemente foi aprovado para tratamento da HHD em cães. Há a hipótese de que a concentração de ACTH hipofisário seja controlada em parte por um mecanismo de controle retrógrado negativo mediado pela dopamina, e que o HHD pode ser causado por uma perda dessa supressão negativa do ACTH, levando à excessiva síntese e secreção do hormônio. (REUSCH et al., 1999). O L-Deprenil inibe o metabolismo da dopamina e aumenta suas concentrações hipotalâmicas e hipofisárias, o que por sua vez, inibe a secreção de HRC e ACTH, controlando o hipercortisolismo e as manifestações clínicas associadas. (NELSON & COUTO, 2006). É um medicamento seguro e sem efeitos colaterais significativos, porém não foi efetivo no tratamento do HHD (PETERSON, 1999; BRADOCK et al. 2004). NELSON & COUTO (2006) relata 20% de eficácia. O tratamento é iniciado com a dose de 1 mg/kg ao dia, preferencialmente administrado pela manhã. Se não for observada resposta em até 2 meses a dosagem deve ser elevada para 2 mg/kg ao dia por 1 mês. Se o tratamento for efetivo deve ser realizado por toda a vida do animal, entretanto se não for obtido sucesso, é necessário a realização de uma terapia alternativa (PETERSON, 2001).

Ciproheptadina (Periactin®)

É um fármaco com efeitos antiserotoninérgicos, utilizado com sucesso limitado no tratamento de humanos e cães com HHD. Poucos trabalhos foram realizados relatando seu uso**.** Sabe-se que a Ciproheptadina causa sedação, aumento de apetite e ganho de peso (FELDMAN & NELSON, 2004).

Aminoglutetimida

A Aminoglutetimida é um agente bloqueador da conversão do colesterol em delta-5-pregnenolona no córtex da adrenal. Ela se liga ao citocromo p-450 inibindo a esteroidogênese por meio do bloqueio de inúmeras reações que são necessárias à biossíntese dos hormônios esteróides, podendo dessa forma, ser utilizada para diminuir a hipersecreção de cortisol. Esse agente foi administrado em cães com hiperadrenocorticismo hipófise-dependente, na dose de 15 mg/kg/dia, durante o período de 1 mês, e a alteração estatística significante com relação à comparação dos valores pré e pós-tratamento foi o aumento dos valores de ALT e da densidade urinaria específica (PÉREZ ALENZA et al., 2002).

Cabergolina

A Cabergolina é uma dopamina agonista dos receptores D2, apresentando alta afinidade e meia-vida mais longa se comparada a bromocriptina. Sua dose é de 0,07 mg/kg, dividida em 3 administrações a cada 48 horas. A resposta ao tratamento é considerada positiva se, dentro de 3 meses, observarem-se: melhora ou resolução dos sinais clínicos de poliúria e polidipsia, aumento da densidade urinária e pelo menos 5% de perda de peso. O único efeito colateral observado em cães tratados com cabergolina foi êmese, em torno de 90% dos casos após a primeira aplicação, sendo que, após a terceira, nenhum animal apresentou vômito.

A eficácia da Cabergolina em normalizar os sinais clínicos, os valores de ACTH, α-MSH, concentração de cortisol/creatinina urinários, diminuir o diâmetro tumoral e aumentar o tempo de sobrevida nos cães com HHD é de 42,5%, sendo indicada especialmente no tratamento de cães com tumores da *pars intermédia* ou no interior da sela túrsica, onde apresentou maiores resultados (CASTILLO et al., 2008).

Ácido Retinóico

O Ácido Retinóico é um agente que tem se mostrado inibidor da proliferação, invasão e crescimento de tumores *in vivo*, e indutor da diferenciação e apoptose de

alguns tipos celulares. Alguns desses efeitos levam a inibição de precursores de ACTH, o que foi observado tanto *in vitro*, quanto *in vivo* (CASTILLO et al., 2006).

Os valores de ACTH plasmático, α-MSH plasmático (precursor do ACTH) e concentrações de cortisol/creatinina urinários diminuíram significativamente nos cães tratados com Ácido Retinóico, obtendo melhores resultados do que quando comparado com o tratamento por Cetoconazol (20 mg/kg/dia, durante 180 dias). Ainda seguindo essa comparação, o tamanho dos tumores diminuiu significativamente nos cães tratados com Ácido Retinóico, e mantiveram-se iguais, nos animais tratados com Cetoconazol. (CASTILLO et al., 2006).

Radioterapia com Cobalto 60

Segundo GOOSSENS et al. (1998), o tratamento radioterápico com cobalto 60 em pacientes com HHD se aplica apenas aqueles em que a enfermidade está associada à sinais neurológicos, devido ao crescimento de tumores hipofisários.

Para o tratamento radioterápico, os animais são anestesiados e a área correspondente à pituitária é irradiada com telecobalto 60 unidades, a uma distância de 80 cm da pele. A dose da radiação utilizada é de 44 Gy (dose mínima para tumores), administrada em 11 frações, durante 3,5 semanas, em 4 Gy/fração (GOOSSENS et al., 1998).

Exames clínicos, urinálises, testes de estimulação com ACTH, mensurações das taxas de creatinina/cortisol urinários e valores da concentração do ACTH no plasma devem ser realizados um dia após a última dose da radiação, e 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o término da radioterapia (GOOSSENS et al., 1998).

Hipofisectomia

Hipofisectomia é uma maneira efetiva para o tratamento do HHD em cães. Esta cirúrgia em uma instituição veterinária especializada requer uma equipe composta entre outros, de um neurocirurgião, um endocrinologista e um radiologista. Tomografia Computadorizada da hipófise, em cães com HHD é um pré-requisito

cirúrgico para localização da glândula em relação ao ponto de referência anatômico e para avaliação do tamanho da hipófise (MEIJ et al., 2002).

Diabetes Insípidus Central é observada por até 2 semanas após a hipofisectomia. Hipernatremia é relatada no pós cirúrgico, assim como Cerato Conjutivite Seca. Nos casos de dimensões maiores da hipófise, a taxa de sobrevivência no pós cirúrgico diminui e a incidência de Diabetes Insípidus aumenta (HANSON et al., 2005).

3 CONCLUSÃO

O HHD é uma enfermidade que apresenta manifestação clínica variada, e por isso é muito importante que o médico veterinário consiga correlacionar o histórico do paciente, uma anamnese adequada, um exame físico completo e principalmente saiba quais exames complementares são necessários para confirmar sua suspeita diagnóstica.

Após o diagnóstico é importante esclarecer o prognóstico ao proprietário, e optar pela terapia mais indicada para o paciente. Esclarecer ao proprietário os custos e objetivos do tratamento, salientando que não há cura, mas sim controle dos avanços da doença. Os tratamentos expostos neste trabalho são os mais utilizados atualmente, sendo que alguns ainda não são realizados no Brasil. Os tratamentos mais promissores na terapia do HHD são a radioterapia e a hipofisectomia.

REFERÊNCIAS

BARKER, E.N.; CAMPBELL, S.; TEBB, A.J.; NEIGER, R.; HERRTAGE, M.E.; REID, S.W.J.; RAMSEY, I.K. A Comparison of the Survival Times of Dogs Treated with Mitotane or Trilostane for Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. **J Vet Intern Med**. 19: 810-815, 2005.

BIRCHARD, S.J.; SHERDING, R.G. **Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais**. 1 ed. São Paulo: Roca, 1998. 272-281 p.

BRADOCK, J.A.; CHURCH, D.B.; ROBERTSON, I.D.; WATSON, A. Trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Australian Veterinary Journal**. v. 81, n. 10, p. 600-606, 2003.

BRADOCK, J. A.; CHURCH, D.B.; ROBERTSON, I.D.; WATSON, A. Inefficacy of selegiline in treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Australian Veterinary Journal**. v. 82, n. 5, p. 272-277, 2004.

CASTILLO, V.; GIACOMINI, D.; PÁEZ-PEREDA, M.; STALLA, J.; LABEUR, M.; THEODOROPOULOU, M.; HOLSBOER, F.; GROSSMAN, A.B.; STALLA, G.K.; ARZT, E. Retinoic Acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. **Endocrinology**. 147(9): 4438-4444, 2006.

CASTILLO, V.A.; GÓMEZ, N.V.; LALIA, J.C.; BLATTER, M.F.C.; GARCÍA, J.D. Cushing's disease in dogs: Cabergoline treatment. **Research in Veterinary Science**. 85: 26-34, 2008.

COUTO, C.G.; NELSON, R.W.; **Medicina Interna de Pequenos Animais.,** Terceira edição, Rio de Janeiro: ed. Mosby Elsevier, 2006. 745- 764 p.

DUKES, H.H. **Fisiologia dos animais domésticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. 592-600 p.

DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. **Tratado de anatomia veterinária**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. 143-144 p.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3 ed. St Louis: Saunders Co, 2004. 252-357 p.

GOOSSENS, M.M.C.; FELDMAN, E.C.; THEON, A.P.; KOBLIK, P.D. Efficacy of cobalt radiotherapy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **J Am Vet Med Assoc**. v. 212, p. 374-376, 1998.

HALMI, N.S. Pituitary intermediate lobe in the dog: Two cell types and high bioactive adrenocorticotropin content. **Science**. 211: 72,1981.

HANSON, J.M.; VAN'T HOOFD, M.M.; VOORHOUT, G.; TESKE, E.; KOOISTRA, H.S.; MEIJ, B.P. Efficacy of Transphenoidal Hypophysectomy in Treatment of Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. **J Vet Intern Med**, 19: 687-694, 2005.

HESS, R.S.; WARD, C.R. Concurrent Canine Hyperadrenocorticism and Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment. **The Compendium**. v. 20, n. 6, p. 701-714,1998.

HOENING, M.; FERGUSON, D.C. Hyperadrenocorticism. In:ALLEN, D.G.et al. **Small animal medicine**. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1991. 807-820 p.

MARCO, V. **Hiperadrenocorticismo e hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da histopatologia cutânea e da ultrassonografia abdominal e cervical como metodologia diagnóstica**. 2001. 104 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo. São Paulo. 2001.

MEIJ, B.; VOORHOUT, G.; RIJNBERK, A. Progress in transphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hypersdrenocorticismin dogs and cats. **Molecular and Cellular Endocrinology**. 197: 89-96, 2002.

NEIGER, R.; RAMSEY, I.; O'CONNOR, J.; HURLEY, K.J.; MOONEY, C.T. Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **The Veterinary Record**. 150: 799-804, 2002.

NEIGER, R.; WITT, A.L.; NOBLE, A.; GERMAN, A.J.; Trilostane therapy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 5 cats. **J Vet Int Med**. 18: 160-164, 2004.

PÉREZ ALENZA, M.D.; GUERRERO, B.; MELIÁN, C.; YNARAJA, E.; PENÃ, L. Use of Aminoglutethimide in the treatment of pituitary-dependent Hyperadrenocorticism in the dog. **J Small Animal Practice**. 43: 104-108, 2002.

PETERSON, M.E. Immunocytochemical study of the hypophysis in 25 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Acta Endocrinol**. 101: 15, 1982.

PETERSON, M.E. Pathophysiology of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Front Horm Res**. 17: 37, 1987.

PETERSON, M.E.; Medical Treatment of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs: Should L-Deprenyl (Anipryl) Ever Be Used?. **J Vet Intern Med**. 13: 289-290, 1999.

PETERSON, M.E. Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (cushing's disease). **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v. 31, n. 5, p. 1005-1014, 2001.

PETERSON, M.E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. v. 7, n. 10, p. 2-11, 2007.

RAMSEY, I.; NEIGER, R. Treatment of canine hyperadrenocorticism. **In Practice**. 29: 512-519, 2007.

REINE, N.J.; Medical Management of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane. **Clin Tech Small Anim Pract**. 22: 18-25, 2007.

REUSCH, C.E.; STEFFEN, T.; HOERAUF, A.; The Efficacy of L-Deprenyl in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. **J Vet Intern Med**. 13: 291-301, 1999.

RHODES, K.H. **Dermatologia de pequenos animais- Consulta em 5 minutos**. Rio de Janeiro: ed. Revinter, cap. 59, p. 375-381, 2005.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. **Dermatologia de pequenos animais.** 5 ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996. 598-612 p.

TILLEY, L.P.; SMITH, F.W.K., **Consulta veterinária em 5 minutos - Espécies Canina e Felina.** segunda edição, ed. Manole, 2000. 852-855 p.