

HIPERADRENOCORTICISMO EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA

Luiz Henrique Gil BOLFER¹, Eli Cristina Martins DA SILVA¹, Cássia Maria Enes Santos LANZA¹, Leticia FANUCCI¹, Marcelo MEYER¹, Amanda SOTELO¹, Roseli Borges TEIXEIRA².

1 INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismismo (HAC) ou Doença de Cushing manifesta sinais clínicos e anormalidades bioquímicas resultantes da exposição crônica ao excesso de glicocorticóides. O HAC pode surgir espontaneamente - hipofisário e adrenocorticotrófico, ou ainda pela administração excessiva de glicocorticóides – iatrogênico (FELDMAN, 1999, NICHOLS, 1998) .

2 ANATOMO-FISIOLOGIA

O glicocorticóide endógeno é produzido pelas glândulas adrenais. As glândulas localizam-se cranialmente aos rins, sendo que seu tamanho varia de acordo com a espécie e a raça. Histologicamente apresenta uma porção cortical e outra medular. O tecido medular adrenal é relativamente homogêneo e possui células secretoras de epinefrina e noraepinefrina. O tecido cortical está disposto em três camadas: zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular (NELSON, 2001, CHASTAIN, 1997). A zona glomerulosa é responsável pela produção de mineralocorticosteróides – aldosterona e desoxicorticosterona, sendo o primeiro o principal representante. A zona fasciculada e reticular secretam glicocorticóides – que tem como principal representante o cortisol; e pequena quantidade de andrógenos como estrógenos e progesterona. Para a biosíntese dos esteróides adrenais o colesterol é substância fundamental (PETERSON, 1998, CHASTAIN, 1997). Este substrato básico sofre a ação de enzimas intramitocondriais sendo transformado em cortisol, andrógenos ou aldosterona. O produto final dependerá da porção glandular, zona e ainda da enzima atuante.

1. Alunos do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Tuiuti do Paraná
2. Professora Mestre do Curso de Medicina veterinária da Universidade Tuiuti do Paraná

A enzima 17α hidroxiprogesterona origina estrógenos, a 17α hidroxicorticóide – mineralocorticóide e glicocorticóide, enquanto a 17α hidroxipregnenolona – outros esteróides. A biosíntese dos produtos adrenais é estimulada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal através de um mecanismo de feedback negativo. O hipotálamo libera corticotropina que atua na hipófise, fazendo com que a mesma libere hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que age sobre as adrenais. Após o estímulo pelo ACTH, a adrenal inicia a produção de seus esteróides (FELDMAN, 1999, NICHOLS, 1998). O aumento de cortisol (acima de $1\mu\text{g}/\text{dl}$) na circulação sanguínea faz o hipotálamo inibir a liberação de corticotropina. Desta maneira o hipotálamo interrompe a síntese de esteróides adrenais, que voltam a ser produzidos somente quando o nível sanguíneo de cortisol for inferior a $1\mu\text{g}/\text{dl}$. Como dito anteriormente, o cortisol é o principal representante dos glicocorticóides, e tem por função os seguintes efeitos biológicos: promove a gliconeogênese hepática através do catabolismo lipídico e proteico, favorece secreção de ácido gástrico e fluxo sanguíneo em nível de mucosa, potencializa o efeito de catecolaminas (efeito β adrenérgico), inibe a resposta inflamatória, estimula o apetite, inibe a liberação de gonadotrofinas, promove psiquismo normal e estimula a produção de melanócitos (PETERSON, 1998, CHASTAIN, 1997). Por sua vez a aldosterona, o principal representante dos mineralocorticóides, tem por função: retenção de sódio, excreção de potássio e vasoconstrição.

3 HIPERADRENOCORTICISMO

O HAC hipofisário representa aproximadamente 80% dos casos de HAC em cães. A presença de tumores ou a hiperplasia da hipófise leva à secreção excessiva de ACTH. Tal evento ocasiona a hiperplasia adrenocortical bilateral e excesso da secreção de cortisol. O efeito de feedback do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal desaparece, e apesar do aumento do cortisol sérico a secreção de ACTH permanece dentro da normalidade (PETERSON, 1998, CHASTAIN, 1997). O HAC de origem adrenal está relacionado com a presença de tumor (carcinoma/adenoma), que raras vezes é bilateral. O tumor adrenocortical induz a produção excessiva de cortisol que inibe a produção de corticotropina no hipotálamo, inibindo a produção de ACTH na adenohipófise. Na ausência do ACTH a glândula adrenal normal cessa a produção de cortisol e por desuso ocorre hipoplasia e atrofia da mesma.

No entanto, mesmo na ausência do ACTH, a adrenal com tumor continua a liberar cortisol desordenadamente. Há também o HAC iatrogênico, que é resultado da administração excessiva de glicocorticóide. Neste caso ocorre hipoplasia bilateral uma vez que as glândulas adrenais estão em desuso, pois o cortisol exógeno inibe a produção de ACTH (FELDMAN, 1999, NICHOLS, 1998).

4 DIAGNÓSTICO

O HAC geralmente acomete cães de meia idade a idosos, contudo o HAC hipofisário pode ocorrer em cães jovens. As raças predispostas são: Poodle, Dachshund, Beagle, Boxer e Boston Terrier, porém outras podem ser acometidas. Apesar de não apresentar predisposição sexual o HAC de origem adrenal é mais comum em fêmeas (70% de ocorrência). Os sinais mais comuns de HAC são: poliúria, polidipsia que podem ser indicativos de diabetes melito secundário, polifagia devido ao aumento do catabolismo proteico e lipídico, respiração ofegante ocasionado pela fraqueza da musculatura abdominal, alopecia, hiperpigmentação da pele, úlcera gástrica em razão do aumento da secreção de ácido clorídrico e pancreatite gerada pelo aumento da produção de enzimas gástricas e insulina, além de atrofia testicular e infertilidade na fêmea (FELDMAN, 1999, NICHOLS, 1998). Além da observação do histórico e dos sinais clínicos, exames como hemograma, perfil renal, perfil hepático e urinálise devem ser solicitados. No hemograma é observado leucograma de estresse e hiperglicemia, no perfil renal a creatinina aumentada e uréia diminuída poderão estar presentes, sendo que o mesmo ocorre com a ALT e AST no perfil hepático. Na urinálise, glicosúria e proteinúria estão presentes. A dosagem de ACTH e cortisol são importantes e também deverão ser realizadas (NELSON, 2001, CHASTAIN, 1997). Na radiografia abdominal pode-se evidenciar hepatomegalia, distensão vesical, metástases abdominais e mineralização dos tumores da adrenal. Na radiografia torácica poderá estar presente calcificação de traquéia e brônquios, metástases pulmonares, cardiomegalia direita e tromboembolismo pulmonar. No exame de ultrassonografia o tamanho e forma das adrenais poderão ser analisados. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética revelam tumores adenohipofisários maiores de 1cm, sendo os exames mais precisos para imagem das adrenais.

5 TESTES DIAGNÓSTICOS

Teste de supressão com baixa dose de Dexametasona – é utilizado para confirmar o HAC. O paciente deve estar livre de cortisona por pelo menos 60 dias. Após a dosagem de cortisol sérico é administrado dexametasona ao paciente, na dose de 0.015 mg/kg IV ou IM. Após quatro horas da aplicação, o cortisol estará maior que 1 µg/dl, permanecendo assim até oito horas após a administração de dexametasona nos cães normais (SCHIMMER, 1996). No HAC hipofisário, 25% dos pacientes costumam diminuir a concentração do cortisol abaixo do nível normal nas primeiras quatro horas e tornam-se então maiores que o normal até completar oito horas da administração. Teste de supressão com alta dose de Dexametasona – é usado para diferenciar HAC hipofisário de adrenocorticotrófico. Teste de concentração de ACTH endógeno – diferencia o HAC hipofisário do adrenocorticotrófico (SCHIMMER, 1996).

6 TRATAMENTO

Atualmente o fármaco de escolha para o tratamento de HAC espontâneo é o Mitotano (Lisodren®), que provoca necrose seletiva das zonas do córtex adrenal (SCHIMMER, 1996).

Hiperadrenocorticismismo hipofisário

Indução:

- Mitotano (Lisodren®) 30-50 mg/kg/dia SID PO, por 7 a 10 dias com alimento.
- Prednisolona 0,15 - 0,25mg/Kg/dia
- Diante de efeitos colaterais (anorexia) suspender o mitotano, mantendo somente o glicocorticóide até que o paciente estabilize.
- Teste de ACTH no décimo dia e dosagem de cortisol.

Manutenção:

- Mitotano (Lisodren®) 50 mg/Kg semanalmente em 2 a 3 doses
- Recidiva - retorna a fase de indução
- Teste com ACTH a cada 3 meses

Hiperadrenocorticismismo Adrenal

O tratamento medicamentoso é indicado caso o tratamento cirúrgico não seja possível ou em caso de doença residual após adrenalectomia (SCHIMMER, 1996).

Indução:

- Mitotano (Lisodren[®]) 50-75 mg/Kg/dia.
- Prednisona 0,2 mg/Kg/dia.

Manutenção:

- Mitotano (Lisodren[®]) 75-100mg/Kg semanalmente e mantém prednisona na mesma dose da fase de indução.
- Na presença de efeitos colaterais, descontinuar o mitotano e baixar a dose em 25 a 50%.
- Monitorar com teste de estímulo de ACTH.

7 TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Cetoconazol – é um anti-fúngico oral imidazólico. Este medicamento atua sobre as enzimas intramitocondriais, impedindo a biotransformação do colesterol, interferindo assim, na síntese de hormônios esteróides.

L-deprenil (Anipril[®]) – indicado somente para os casos de HAC hipofisário, pois atua inibindo o excesso de ACTH produzido pela adenohipófise. Este fármaco vem sendo utilizado amplamente devido a sua segurança e eficiência.

Trilostano - inibe a enzima 3β HSD e conseqüentemente a esteroidogênese. Seu uso é restrito a pacientes com HAC hipofisário. O medicamento tem se mostrado seguro efetivo e livre de efeitos colaterais.

8 CONCLUSÃO

O HAC hipofisário representa aproximadamente 80% dos casos de HAC em cães. O HAC de origem adrenal está relacionado com a presença de tumor (carcinoma/ adenoma) adrenocortical, que raras vezes é bilateral. Há também o HAC iatrogênico, que é resultado da administração excessiva de glicocorticóide. Geralmente acomete cães de meia idade a idosos, contudo no HAC hipofisário pode ocorrer em cães jovens. Os sinais mais comuns em hiperadrenocorticismos são: poliúria, polidipsia, polifagia, respiração ofegante, fraqueza da musculatura abdominal, alopecia, hiperpigmentação da pele, úlcera gástrica e pancreatite. A dosagem de ACTH e cortisol são bastante importantes e também deverão ser realizadas. Os testes realizados para confirmar o HAC são: teste da supressão com baixa dose de Dexametasona e teste da supressão com alta dose de Dexametasona. Atualmente o fármaco de escolha para o tratamento de HAC

espontâneo é o Mitotano (Lisodren®), ele provoca necrose seletiva das zonas do córtex adrenal. O tratamento para o HAC adrenocortitrófico é indicado caso o tratamento cirúrgico não seja possível ou em caso de doença residual após adrenalectomia.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FELDMAN, E.C. Hiperadrenocorticismo. In: ETTINGER, J.S., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. Manole, São Paulo, SP, 1997, pg. 2123

NELSON, W.W. Hiperadrenocorticismo em cães. In: NELSON, R.W., COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 2001. pg. 610.

PETERSON, M.E. Distúrbios endócrinos e metabólicos. In: BIRCHARD, S.S., SHERDING, R.G. **Clínica de pequenos animais**. Roca, São Paulo, Sp, 1998, pg. 247.

NICHOLS, R., PETERSON, M.E., MULLER, H.S. Glândulas adrenais. In: In: BIRCHARD, S.S., SHERDING, R.G. **Clínica de pequenos animais**. Roca, São Paulo, Sp, 1998, pg. 270.

CHASTAIN, C.B. O sistema endócrino e metabólico. In: HOSKINS, J.D. **Pediatria veterinária**. Inter-livros, Rio de Janeiro, RJ, 1997, pg. 393.

CHASTAIN, C.B. O sistema endócrino e metabólico. In: GOLDSTON, R.T., HOSKINS, J.D. **Geriatría e gerontologia cão e gato**. Roca, São Paulo, SP, 1997, pg.335.

SCHIMMER, B.P., PARKER, K.L. Inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: HARDMAN, J.G., LIMBIRD, L.E. **Bases farmacológicas da terapia**, 9ed, McGRAW-Hill, México, 1996, pg. 1082.