

PROVAS DIAGNÓSTICAS NOS TRANSTORNOS DO CÓRTEX ADRENAL*

Introdução

Como em outras áreas da medicina veterinária, a endocrinologia clínica tem experimentado importantes avanços no conhecimento da fisiologia, fisiopatologia e o diagnóstico das doenças que acometem os animais domésticos. A presente revisão espera oferecer informações atuais das provas endócrinas más relevantes de uma maneira concisa e prática, sobre a determinação de alterações patológicas que acometem o córtex adrenal.

1. Transtornos dos hormônios adrenais

1.1 Hiperadrenocorticism

O hiperadrenocorticism é uma patologia originada pelo excesso de glicocorticóides no organismo que se manifesta como uma doença sistêmica sendo comum no cão enquanto que rara no gato e eqüino resultante da exposição crônica e prolongada ao cortisol ou glicocorticóides endógenos ou exógenos, que provocam uma serie de sinais clínicos e anomalias bioquímicas que caracterizam a doença.

O hiperadrenocorticism (HAC) espontâneo se classifica de acordo a região anatômica onde se origina o distúrbio, pode ser de origem hipofisária ou adrenocortical, de apresentação unilateral ou bilateral. Também pode se apresentar de forma iatrogênica como resultado de uma terapia inadequada ou prolongada com glicocorticóides para o controle de distúrbios alérgicos ou imunomediados. Independente da causa, da espécie, raça e sexo, o hiperadrenocorticism é uma doença que atinge animais de meia idade a idosos.

De acordo com Nelson, Couto (2006) e Birchard, Sherding (2003) o hiperadrenocorticism de origem hipofisária (HOH), também denominado hipófise-dependente é a causa mais comum de hiperadrenocorticism espontâneo em cães representando aproximadamente 85% dos casos e em gatos aproximadamente um. 75%. Segundo Taylor e Hillyer (1999) esta é a principal causa de hiperadrenocorticism em eqüinos. A presença de tumores ativos da hipófise provoca secreção excessiva de ACTH, produzindo hiperplasia bilateral do córtex adrenal levando a secreção excessiva de cortisol, o qual não tem efeito sobre

* Seminário apresentado na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela aluna ALEJANDRA M. BARRERA GARCÍA, no segundo semestre de 2008. Professor responsável pela disciplina: Félix H.D. González.

a secreção de CRH, nem de ACTH. O efeito de *feedback* negativo sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal desaparece, permanecendo elevada a secreção de ACTH. Secreções episódicas de ACTH e cortisol fazem com que os ocorram flutuações nas concentrações plasmáticas que às vezes podem estar dentro dos valores de referência para a maioria dos laboratórios, quando são utilizadas provas diagnósticas de confirmação e classificação da doença. (NELSON, COUTO 2006) (Figura 1).

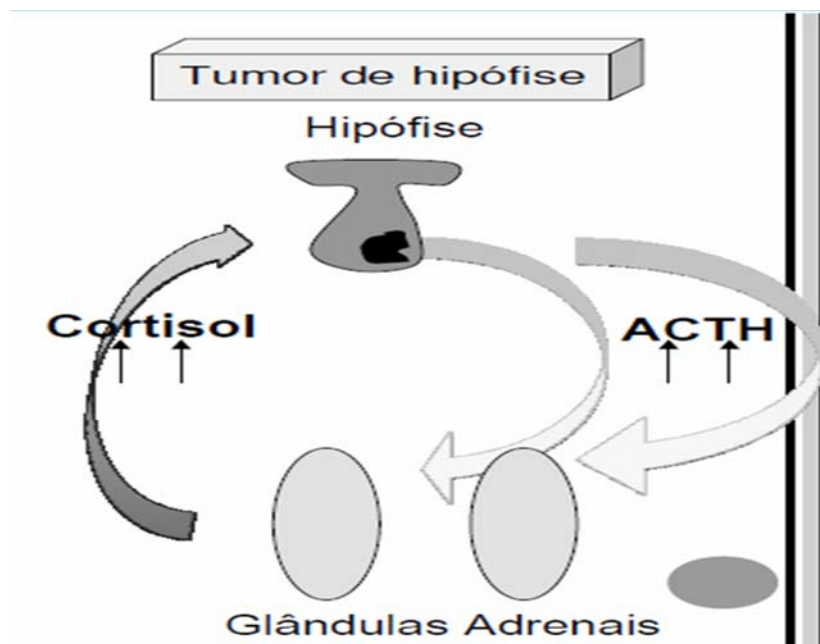


Figura 1. Eixo hipofisário-adrenocortical em cães com hiperadrenocorticismo de origem hipofisária. Imagem capturada na internet em 13 Nov. 2008. Disponível na Internet www.fcav.unesp.br/aulas/Desordens%20das%20Adrenais%20slides.PDF

De acordo com Nelson e Couto (2006) e Birchard e Sherding (2003) os tumores adrenais (TA) representam 15-20% dos casos de hiperadrenocorticismo espontâneo em cães e 20- 25% em felinos. Estes tumores são autônomos e completamente funcionais razão pela qual secretam altas quantidades de cortisol provocando supressão hipotalâmico-hipofisária, redução nos pulsos de CRH, e a sua vez de ACTH, gerando atrofia da glândula adrenal contralateral e de todas as células da glândula que aloja o tumor. Esta atrofia pode ser identificada por ultra-sonografia abdominal. Outro aspecto a ter presente neste tipo de neoplasias é a resposta manifestada ao administrar ACTH exógeno, pois aparentemente estes tumores mantêm receptores para este hormônio; mas quando a manipulação farmacológica do eixo hipotalâmico-hipofisário é realizada com dexametasona eles não apresentam resposta nenhuma. Para Birchard e Sherding (2003) cerca de 50% dos tumores adrenocorticais são benignos (Figura 2).

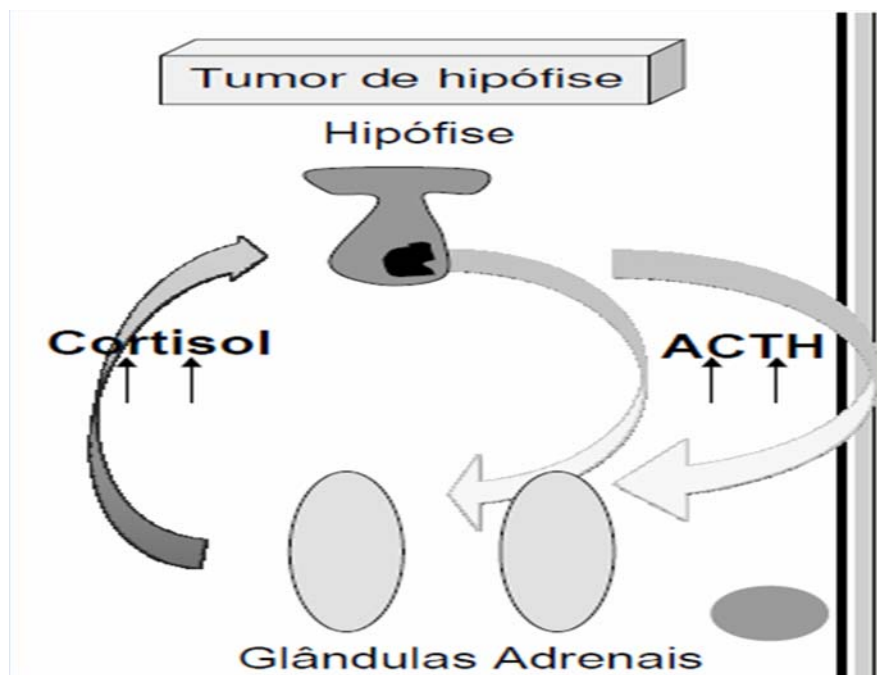


Figura 2. Eixo hipofisário-adrenocortical em cães com hiperadrenocorticismo por tumores no córtex adrenal. Imagem capturada na internet em 13 Nov. 2008. Disponível na Internet www.fcav.unesp.br/aulas/Desordens%20das%20Adrenais%20slides.PDF

O hiperadrenocorticismo de origem iatrogênica se apresenta como resultado de uma terapia prolongada ou excessiva com glicocorticóides. Esta é uma importante consequência quando são feitos tratamentos oculares, óticos ou dérmicos em cães com peso inferior a 10 Kg por longos períodos de tempo. Nestes animais o eixo hipotálamo-hipófise é completamente normal, e se vê gravemente afetado pela excessiva e prolongada dose de glicocorticóides exógenos, provocando supressão do CRH hipotalâmico que inibe o ACTH hipofisário, gerando atrofia bilateral do córtex adrenal. Nestes animais os testes com estimulação pela ACTH são condizentes com hipoadrenocorticismo espontâneo apesar dos sinais clínicos de hiperadrenocorticismo (NELSON, COUTO, 2006, BIRCHARD, SHERDING, 2003) (Figura 3).

Em gatos apesar de sua resistência relativa aos efeitos dos glicocorticóides quando comparado aos cães, o hiperadrenocorticismo iatrogênico também pode ocorrer (BIRCHARD; SHERDING, 2003).

Independente da espécie acometida existe sinais clínicos característicos: poliúria, polidipsia, polifagia e abdome pendulante. Outros sinais gerais como atrofia muscular, anestro, letargia e atrofia testicular também estão presentes.

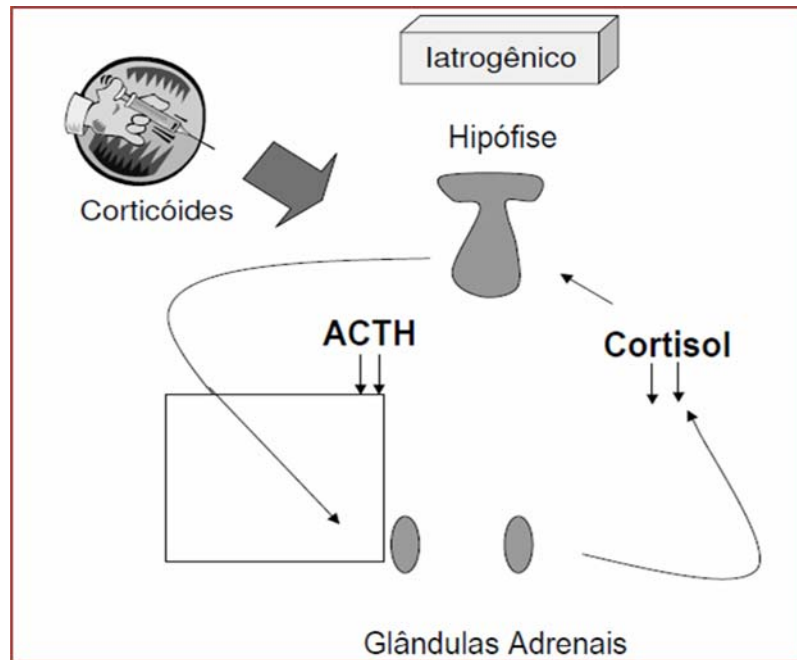


Figura 3: Eixo hipofisário-adrenocortical em cães com HAC iatrogênico. Imagem capturada na internet em 13 Nov. 2008. Disponível na Internet www.fcav.unesp.br/aulas/Desordens%20das%20Adrenais%20slides

O excesso de glicocorticóides produz severos efeitos na pele como atrofia da epiderme e derme, hiperqueratose, afinamento das paredes dos vasos sanguíneos aumentando sua fragilidade (presença de petequias, equimose e retardo na cicatrização de feridas). Nos eqüinos a característica, mais persistente tem a ver com distúrbios do pêlo, apresentando um clássico hirsutismo que inicia no pescoço e base da cola, logo se generaliza pelo corpo, os pelos tornam-se claros, acompanhado de hiperidrose acima do pescoço e joelhos (COLAHAN, 1998). Segundo Tayler e Hillyer (1999) esta sintomatologia obedece à pressão do lóbulo posterior da pituitária, interferindo com a secreção do hormônio antidiurético, aumentando a poliúria e polidipsia; também existe pressão sobre o centro da termorregulação hipotalâmico o qual explicaria o crescimento aumentado do pêlo e a sudoração excessiva.

De acordo com Nelson e Couto (2006), Birchard e Sherding (2003) e Ettinger e Feldman (2004) deve ser realizada uma avaliação detalhada de qualquer animal com suspeita de hiperadrenocorticism, incluindo hemograma completo, perfil bioquímico sérico, urinálise com cultura bacteriana, ultra-sonografia abdominal e testes de função adrenal.

Na radiografia abdominal pode-se evidenciar hepatomegalia, distensão vesical, metástases abdominais e mineralização dos tumores adrenais. 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 (NELSON, COUTO, 2006).

Birchard e Sherding (2003) relatam que a tomografia computadorizada e a ressonância magnética revelam tumores adenohipofisários maiores de 1 cm, sendo os exames mais precisos para imagem das adrenais

Segundo Birchard e Sherding (2003) em cães o hemograma pode revelar um leucograma de estresse e uma eritrocitose leve, enquanto que em gatos pode ser observadas leucocitose, eosinopenia e linfopenia. A produção elevada de cortisol ocasiona neutrofilia e monocitose devido à desmarginação dessas células ao nível dos capilares sanguíneos e também pela prevenção da saída normal das células do sistema vascular. A linfopenia é devido à linfólise causada pelo esteróide, enquanto que a eosinopenia é ocasionada pelo seqüestro dos eosinófilos na medula óssea (PETERSON, 2007). Nos eqüinos o hemograma revela anemia moderada, neutrofilia relativa ou absoluta com linfopenia relativa ou absoluta e os neutrófilos apresentam-se hipersegmentados.

No exame da urina em cães podem-se observar isostenúria ou hipostenúria ($DE < 1.015$), proteinúria, piúria, bacteriúria e glicosúria quando apresentam diabetes mellitus concomitante; enquanto que em gatos a densidade urinaria encontra-se acima de 1.030, e proteinúria, piúria e bacteriúria não são achados comuns, mas tanto no felino como no eqüino a glicosúria e um achado presente.

No perfil bioquímico, várias alterações são encontradas tanto em cães como em felinos, mas alterações clínico-patológicas clássicas observadas em cães, são raras em gatos. Entre as alterações mais comuns se encontra o aumento na fosfatase alcalina. Aproximadamente 85% dos cães com hiperadrenocorticismismo apresentam atividades entre 150 UI/L e 1000 U/L. Embora, não se pode considerar como um achado patognomônico, pois outros distúrbios como diabetes mellitus, hepatopatias primárias, pancreatite, insuficiência cardíaca congestiva e neoplasias também podem produzir aumentos em esta enzima (NELSON, COUTO, 2006). A atividade sérica de fosfatase alcalina, composta primariamente da isoenzima induzida por esteróides, pode estar elevada em até 85% dos cães acometidos por hiperadrenocorticismismo (BIRCHARD; SHERDING, 2003). Em gatos são achados comuns a hipercolesterolemia e a atividade da alanina aminotransferase (ALT) elevada (BIRCHARD; SHERDING, 2003). Nos gatos, a concentração de fosfatase alcalina não aumenta pela ausência na atividade da isoenzima da FA induzida por esteróides e a sua meia-vida relativamente curta nesta espécie.

Em cães com hiperadrenocorticismismo (espontâneo ou iatrogênico) os níveis basais de T4 e T3 se encontram baixos, pois o excesso de glicocorticóides suprime a secreção hipofisária do TSH, causando hipotireoidismo secundário, alteração conhecida como “síndrome do cão

eutiroideo” (FERGUSON, PETERSON, 1992). Também vão se manifestar outras alterações como distúrbios reprodutivos, porque as concentrações elevadas de glicocorticóides suprimem a secreção de todos os hormônios produzidos no hipotálamo.

Os achados radiográficos mais compatíveis com hiperadrenocorticismismo são aumento do contraste abdominal em virtude de maior distribuição de gordura no abdômen; hepatomegalia provocada por hepatopatia esteróide; bexiga aumentada pelo estado poliúrico; e calcificação distrófica da traquéia, brônquios e pele. O achado radiográfico mais importante, porém menos comum é uma massa ou calcificação de tecido mole na região da glândula adrenal. A ultrassonografia abdominal é utilizada para pesquisa de qualquer anomalia abdominal inesperada e para avaliar o tamanho e a forma das adrenais (NELSON, COUTO, 2006; ETTINGER, FELDMAN, 2004).

Segundo Taylor e Hyllier (1999) nos eqüinos os tumores adrenais são quase desconhecidos como causa de hiperadrenocorticismismo, motivo pelo qual nesta espécie as técnicas diagnósticas estão encaminhadas a demonstrar a presença de um adenoma na pituitária. Nos cavalos a suspeita de hiperadrenocorticismismo esta baseada na apresentação de sinais clínicos e nas provas de funcionamento adrenal; no entanto o diagnóstico definitivo somente é possível no exame *post-mortem* quando se confirma a presença de adenoma na pituitária acompanhado de hipertrofia adrenocortical. O diagnóstico confirmatório nas três espécies se realiza através das provas endócrinas de funcionamento do córtex adrenal.

2. Provas diagnósticas do eixo hiposário-adrenocortical

Diferentes provas e testes diagnósticos podem e deverão ser empregados para a confirmação da suspeita de hiperadrenocorticismismo, cada um deles avalia um aspecto particular da função hipófise-adrenal. São testes que auxiliam a diferenciação do hiperadrenocorticismismo de origem hipofisária daqueles de origem adrenal e também a diferenciação entre o hiperadrenocorticismismo espontâneo e o iatrogênico.

O diagnóstico de hiperadrenocorticismismo ocorre em duas fases. Primeiro, é feito através da correlação entre sinais clínicos, o exame físico, alterações clínico-patológicas e testes para estabelecer se está presente o distúrbio. A confirmação do diagnóstico e estabelecimento da causa requer a realização de testes específicos do eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical para determinar se o hiperadrenocorticismismo é de origem adrenal, hipofisária ou iatrogênica.

Os testes para avaliar a função adrenal podem ser realizados medindo o nível de cortisol em soro e urina. As provas diagnósticas para o estabelecimento do diagnóstico de hiperadrenocorticismismo incluem os seguintes testes: estimulação com ACTH, supressão com

dexametasona em baixas doses (SDBD) e a combinação dos testes de supressão com dexametasona e de estimulação com ACTH (NELSON, COUTO, 2006). O teste de estimulação com ACTH e o de supressão com dexametasona são comumente utilizados para o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo e para determinar o melhor tratamento assim como ter com mais precisão o prognóstico. Nos eqüinos a confirmação do adenoma pituitário esta baseada na prova de resposta de liberação da TSH e a supressão com dexametasona; testes utilizados em pequenos animais como a estimulação com ACTH tornam inviável seu uso em animais de produção, devido a manipulação da amostra e a grande variabilidade entre laboratórios.

A determinação da concentração sérica basal de cortisol, não é utilizada no diagnóstico de hiperadrenocorticismismo, devido à sobreposição significativa entre cães com hiperadrenocorticismismo, cães com enfermidade não-adrenal e cães normais (BIRCHARD; SHERDING, 2003).

A relação cortisol/creatinina urinária é um teste que poderia fornecer importantes informações quando utilizada como ferramenta de apoio aos testes de função adrenal. Quando ela se encontra normal descarta a presença de hiperadrenocorticismismo, mas quando está aumentada não confirma a doença, pois esta relação também pode estar aumentada em cães e gatos com distúrbios que não envolvem as glândulas adrenais, ou que apresentam sinais compatíveis com hiperadrenocorticismismo, mas com eixo hipófise-adrenal normal. Uma limitação que este teste apresenta é a realização dentro do ambiente doméstico, pelo proprietário e em ausência de estresse.

A concentração plasmática de ACTH não é uma prova empregada no diagnóstico de hiperadrenocorticismismo, mas é uma ferramenta que utilizada junto às provas de função adrenal, proporciona importantes informações sobre a origem do distúrbio, pois diferencia de maneira confiável o hiperadrenocorticismismo de origem hipofisária dos tumores adrenais. Segundo Birchard e Sherding (2003) cães com hiperadrenocorticismismo de origem hipofisária apresentam concentrações de ACTH elevadas a normais (> 40 pg/ml), em quanto que quando se trata de tumores no córtex adrenal a concentração de ACTH é baixa ou indetectável (< 20 pg/ml). Dentro das limitações para realização desta prova encontram-se o custo e a manipulação da amostra, a que deve ser coletada em tubos plásticos com EDTA, pois o ACTH se adere ao vidro, logo após a colheita deve ser centrifugada e congelada, e enviada em gelo seco ao laboratório.

2.1 Teste de estimulação com ACTH

Birchard e Sherding (2003) descrevem este teste como o mais freqüentemente utilizado, ele avalia a “espessura” relativa do córtex adrenal, e constitui o melhor teste para diferenciar o

hiperadrenocorticismo espontâneo do iatrogênico. Segundo Nelson, Couto (2006) e Ettinger e Feldman (2004) esta prova identifica o distúrbio, mas não distingue se o hiperadrenocorticismo espontâneo é de origem adrenal ou hipofisária, identificando aproximadamente 60% dos cães com hiperadrenocorticismo por tumores adrenais, 85% dos casos de origem hipofisária e 70% dos casos em gatos. Segundo Norman et al., (1999) e Syme et al., (2001) (apud Boary e Aste, 2003) muitos dos cães com hiperadrenocorticismo espontâneo por tumores adrenais podem apresentar um resultado normal frente ao teste de estimulação com ACTH, devido ao incremento em 17-hidroxiprogesterona e outros hormônios sexuais. Em estes atípicos casos os tumores adrenais estimulam a produção de hormônios que provavelmente inibem a produção de cortisol pela zona fascicular do córtex adrenal. Outros hormônios esteroidais além do cortisol (17-hidroxiprogesterona ou progesterona) podem ser mensurados nos casos em que a concentração de cortisol está normal e o hiperadrenocorticismo ainda é uma suspeita de diagnóstico. Esses hormônios podem estar elevados tanto no hiperadrenocorticismo hipófise-dependente quanto em tumores adrenais

Uma concentração de cortisol pós-ACTH de acima de 20 µg/dl (>550 nmol/l) é compatível com hiperadrenocorticismo em cães e acima de 15µg/dl em gatos. Cães e gatos com hiperadrenocorticismo iatrogênico apresentam uma resposta grosseira ou nula à administração de ACTH (BIRCHARD; SHERDING, 2003).

Em gatos o pico de elevação na concentração de cortisol acontece mais cedo do que em cães, razão pela qual a sua concentração basal após estimulação com ACTH pode aparecer uma a duas horas após administração de ACTH sintético ou suíno, respectivamente. Este é um importante teste de triagem em cães, mas em felinos apresenta menor sensibilidade. Segundo Nelson, Couto (2006) menos de 50% dos gatos com hiperadrenocorticismo confirmado por necropsia apresentam resultados anormais do teste de estimulação com ACTH compatíveis com a doença.

Se a concentração plasmática de cortisol após a administração de cortisol não aumentar acima do valor prévio à administração, é presumível o diagnóstico de hiperadrenocorticismo iatrogênico ou espontâneo, principalmente se os valores estiverem abaixo da variação basal normal (< 5 µg/dl) (NELSON, COUTO, 2006). Este teste também pode ser utilizado para avaliar o tratamento com mitotano em cães, que será descrito mais adiante.

Protocolo:

1. Coleta de sangue.
2. Administrar 0,25 mg de ACTH sintético/ cão IM ou 2,2 UI /kg no cão (ACTH sintético: Cortrosyn, Organon Pharmaceuticals), 125 µg no gato de cosintropina (ACTH sintético ou suíno) e 1 mg no equino.

3. Coleta de sangue após 1 hora após no cão. No gato, 1 e 2 horas após ACTH suíno ou 30 minutos a 1 hora após ACTH sintético. No equino, 1 hora após.

Interpretação

Se a concentração de cortisol no cão após administrar ACTH se encontra superior a 24 µg/dl é compatível com hiperadrenocorticismismo de causa natural, entre 19 e 24 µg/dl, é sugestivo de hiperadrenocorticismismo, se aparece entre 8 e 18 µg/dl o cão apresenta uma concentração normal de cortisol, e se aparece menor que 8 µg/dl trata-se de hiperadrenocorticismismo iatrogênico ou espontâneo. Em gatos a concentração de cortisol após ACTH igual o superior a 15 µg/dl é compatível com hiperadrenocorticismismo, entre 13- 15 µg/dl está no limite.

Segundo Taylor e Hillyer (1999) a hipertrofia adrenocortical pode ser evidenciada quando se obtêm uma resposta exagerada da concentração de cortisol após administrar ACTH. Cavalos normais apresentarão um aumento aproximadamente de 80% da concentração de cortisol após duas horas à administração de 100 UI de ACTH sintética (Synache, Ciba). No entanto, quando a origem do hiperadrenocorticismismo é na pituitária a maioria dos cavalos apresentarão aumentos muito superiores, também nas duas horas após administrar o ACTH. Em equinos uma das manifestações clínicas do hiperadrenocorticismismo é a laminite, quando está se encontra presente a realização de este teste se torna inapropriada, pois existe o risco de exacerbar a situação ao incrementar a concentração de glicocorticóides endógenos na circulação.

2.2 Teste de supressão com dexametasona em baixas doses

Teste de triagem de eleição em cães quando acompanhado da história clínica, exame clínico, urinálise, bioquímica de rotina e hemograma do paciente. O paciente deve estar livre de cortisona pelo menos por 60 dias antes de realizar a prova. Segundo Birchard e Sherding (2003), o teste de supressão com dexametasona em dose baixa é o método de escolha para o diagnóstico do hiperadrenocorticismismo espontâneo em cães, em quanto que não é recomendável seu uso em gatos, espécie na qual é melhor o teste com dose alta de dexametasona. Nos equinos este teste é considerado um indicador mais confiável que o teste de estimulação com ACTH, no entanto o uso de corticosteróides nos cavalos pode predispor uma laminite, o qual faz seu uso questionável, e inapropriado quando a laminite está presente.

No paciente normal, doses relativamente baixas de dexametasona IV, podem inibir a secreção de ACTH pela hipófise, provocando um declínio prolongado (até 24 horas) na concentração de cortisol. No paciente com hiperadrenocorticismismo de origem hipofisária, a hipófise anormal é resistente a ação do *feedback* negativo exercida pela dexametasona, obtendo uma depuração acelerada do medicamento. Depois de uma dose baixa de dexametasona nestes pacientes se suprime rápida e variavelmente a concentração de cortisol no plasma, porém o

efeito não ultrapassa às 8 horas após aplicação. Quando se trata de um tumor adrenal este resiste o efeito da dexametasona, ele secreta cortisol de maneira autônoma, suprimindo a secreção endógena do ACTH

Os níveis de cortisol sérico são determinados antes quatro e oito horas após uma injeção IV de 0,01 mg/kg de dexametasona. A baixa dose de dexametasona suprime os níveis de cortisol a menos de 1 µg/dl por um período de oito horas. O teste apresenta uma sensibilidade de 90%, ainda que não distinga se o distúrbio é de origem hipofisária ou por tumores no córtex adrenal. Deve ser utilizado o fosfato sódico de dexametasona ou a dexametasona em polietileno glicol. A razão pela qual se utiliza este medicamento é porque não interfere nos radioimunoensaios utilizados para detecção da concentração sanguínea de cortisol.

O teste de estimulação com baixa dose de dexametasona é um teste diagnóstico confiável para diferenciação entre cães normais e cães com hiperadrenocorticismo. O resultado normal ou inconclusivo do teste não descarta a presença de hiperadrenocorticismo da mesma forma que o resultado anormal isoladamente não confirma a doença. (NELSON, COUTO, 2006).

Protocolo

1. Coleta de sangue.
2. Administrar 0,015 mg/kg IV de dexametasona no cão, no equino aplicar 40 µg/kg IM de dexametasona no final da tarde ou 20 mg/kg IM.
3. Coletar sangue após 4 e 8 horas no cão e gato. No equino, a 2,4, 6 e 24 horas.

Interpretação

A supressão é definida da seguinte forma em cães:

1. Concentrações plasmáticas de cortisol inferiores a 1,4 µg/dl quatro horas após a administração de dexametasona.
2. Concentrações plasmáticas de cortisol inferiores a 50% da concentração basal quatro horas após administração de dexametasona em cães e gatos; nos equinos após duas horas.
3. Concentrações plasmáticas de cortisol inferiores a 50% da concentração basal oito horas após administração de dexametasona em cães e gatos; nos equinos 70% após 4 horas, 80% em 6 horas e 31% após 24 horas.

Qualquer cão com hiperadrenocorticismo que exiba uma ou mais dessas três concentrações plasmáticas de cortisol provavelmente tem hiperadrenocorticismo de origem hipofisária, caso o animal não apresente nenhum desses valores de cortisol não há supressão. A ausência de supressão é um resultado inespecífico, pois é compatível com o diagnóstico, mas não informa se a origem é adrenal ou hipofisária (NELSON, COUTO, 2006).

2.3 Combinações dos testes de supressão com dexametasona e estimulação com ACTH

Este teste é uma triagem inicial para o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo, pois ele não distingue a origem, não devendo ser usado para esse propósito. Espera-se que cães com hiperadrenocorticismismo não tenham resposta frente à supressão com baixa dose de dexametasona, porém deveriam apresentar uma resposta exagerada frente à administração de ACTH. No entanto certo numero de cães apresentam supressão após a administração de dexametasona ou respondem normalmente à estimulação por ACTH. Por isso as concentrações plasmáticas de cortisol após administração de dexametasona e ACTH não devem ser interpretadas em conjunto. Quando uma parte da prova for sugestiva de hiperadrenocorticismismo e a outra se mostra normal, devem ser realizados testes adicionais, de preferência o teste de estimulação com baixa dose de dexametasona para confirmar o diagnóstico (NELSON, COUTO, 2006).

Protocolo

1. Coleta de sangue
2. Administrar 0,1 mg/kg IV dexametasona em cães e 10 mg IM no equino.
3. Coleta sangue 2 horas após a dexametasona no cão e 3 horas após no equino.
4. Administrar 2,2 UI/kg de ACTH gel / 0,25 mg/cão IM sintético, e 100 UI de ACTH sintética (Synanthren, Ciba) intravenosa no equino.
5. Coletar plasma 1 e 2 horas após ACTH gel ou 30 e 60 minutos pós-ACTH sintético, em cães e 2 horas após no equino.

Interpretação

Se duas horas após a administração de dexametasona a concentração de cortisol se encontra inferior a 1,5 µg/dl e pós-ACTH se encontra entre 8-18µg/dl o resultado concorda com o esperado para cães saudáveis. Se após duas horas a administração de dexametasona está maior a 1,5 µg/dl e pós-ACTH está entre 8-20 µg/dl seria sugestivo de hiperadrenocorticismismo e deverão ser feitos outros testes para confirmar o diagnóstico. Se duas horas após a dexametasona, o cortisol está acima de 1,5 µg/dl e pós-ACTH está acima de 20 µg/dl é fortemente sugestivo de hiperadrenocorticismismo. E se após duas horas a administração de dexametasona se encontra abaixo de 1,5 µg/dl e pós-ACTH está abaixo de 8 µg/dl ou acima de 20 µg/dl pode se tratar de hiperadrenocorticismismo de origem iatrogênica.

No equino o protocolo é realizado em 5 horas e somente requer de três coletas de sangue para analisar a concentração de cortisol em sangue. Cavalos normais apresentam uma

concentração de cortisol abaixo de 30% quando comparada com o valor basal às 3 horas e um aumento de aproximadamente o dobro da concentração basal após a administração de ACTH. No hiperadrenocorticismismo de origem hipofisária a supressão não é muito notável, mais a resposta a ACTH é muito exagerada. No entanto, autores como Colaham (1998) e Tayllor e Hillyer (1999) preferem realizar os teste por separado, pois a administração de ACTH pode impedir a correta avaliação da resposta a dexametasona. Estas provas também se tornam inviáveis nos eqüinos com laminite.

2.4 Teste de supressão com dexametasona em altas doses

O passo final no diagnóstico de hiperadrenocorticismismo é determinar se a origem do distúrbio é na hipófise ou no córtex adrenal. A determinação da origem é muito importante no cão, pois a conduta terapêutica e o prognóstico são diferentes nos dois tipos de hiperadrenocorticismismo. Enquanto que como não existem alternativas de tratamento confiáveis nos gatos com hiperadrenocorticismismo de origem hipofisário, com exceção da adrenalectomia unilateral (tumores adrenais) ou bilateral (hipofise-dependente), a identificação da origem não é tão importante como em cães. (NELSON, COUTO, 2006). Atualmente é utilizado o teste de supressão com alta dose de dexametasona, a concentração plasmática de ACTH, ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada e ressonância magnética na identificação da origem do hiperadrenocorticismismo.

Segundo Birchard e Sherding (2003) e Nelson e Couto (2006) esta prova é utilizada para diferenciar o hiperadrenocorticismismo de origem hipofisária das neoplasias do córtex adrenal. Os tumores alojados no córtex adrenal são autônomos e funciona independentemente da concentração de ACTH hipofisária; conseqüentemente, independe da dose de dexametasona que jamais vai suprimir a concentração plasmática de cortisol quando a fonte desta for um tumor adrenal. Em quanto que nos casos de tumores hipofisários que induzem secreção de ACTH a supressão é variável e pode depender da dose de dexametasona empregada. A administração de dexametasona em doses cada vez mais elevada deve por fim suprimir a secreção de ACTH em cães com hiperadrenocorticismismo de origem hipofisária.

Protocolo

1. Coleta de sangue
2. Administrar 0,1 mg/kg IV dexametasona no cão, e 0,1 mg/kg IV em gatos.
3. Coleta sangue 4 e/ou 8 horas após a dexametasona em cães, e 4,6 e 8 horas após dexametasona no gato.

Interpretação

Se a concentração de cortisol após quatro e oito horas a administração de dexametasona se encontra abaixo de 50% do valor inicial ou abaixo de 1,4 µg/dl é diagnóstico de hiperadrenocorticismo hipófise-dependente. Se estiver acima ou igual a 50% do valor inicial pode ser hipófise-dependente ou por neoplasia do córtex adrenal. Podem ser administradas doses maiores de dexametasona (1,0 mg/kg) na tentativa de suprimir a secreção de ACTH hipofisária em cães com hiperadrenocorticismo hipófise-dependente resistente à dexametasona.

Em gatos a supressão da concentração de cortisol apresenta maior variabilidade que no cão, quando são realizados testes com dexametasona. Segundo Nelson e Couto (2006) se a concentração de cortisol se apresenta abaixo de 1 µg/dl após 8 horas a administração de dexametasona poderia ser afirmado que o gato apresenta uma resposta normal, ao contrario de concentrações entre 1µg/dl e 1,4 µg/dl onde o diagnóstico seria inconcluso, e valores acima de 1,4 µg/dl nas três amostras após administrar dexametasona sugerem hiperadrenocorticismo, mas não identificam a origem. Os resultados desta prova nunca devem ser utilizados como a única ferramenta para diagnosticar este distúrbio em gatos e, de preferência, todos os três testes devem ser realizados na tentativa de achar um diagnóstico em gatos com suspeita de hiperadrenocorticismo.

Segundo Nelson e Couto (2006) e Birchard e Sherding (2003) depois de estabelecido o diagnóstico, a determinação de uma única concentração plasmática basal de ACTH pode auxiliar na distinção do hiperadrenocorticismo de origem hipofisária do causado por tumores adrenocorticais em cães e gatos. Aproximadamente 60% dos cães com tumores adrenocorticais apresentam concentrações plasmáticas de ACTH indetectáveis inferiores a 10 pg/ml, situação similar nos gatos onde a concentração de ACTH estará abaixo de 20 pg/ml; freqüentemente demasiado baixas para ser detectadas enquanto que no hipófise-dependente até 90% dos cães apresentam concentrações de ACTH acima de 45 pg/ml, similarmente nos gatos as concentrações de ACTH estarão acima de 40 pg/ml. (NELSON, COUTO, 2006; BIRCHARD, SHERDING, 2003).

2.5 Teste de resposta a TRH

Nos casos de adenoma de pituitária em eqüinos existe um aumento significativo da concentração basal de cortisol logo após a administração de TSH. Segundo Tayllor e Hillyer (1999) é uma resposta aberrante do tumor frente à TRH, estimulando a liberação de ACTH. Em cavalos normais não se apresenta resposta quando são estimulados com TSH, enquanto que animais com adenomas pituitários a concentração sérica de cortisol aumenta logo após a administração de TSH e não desce a níveis normais após administrar dexametasona.

Protocolo

1. Coleta de sangue.
2. Administrar 1 mg/kg IV de TRH (Roche)
3. Coleta de sangue após 15 e 90 minutos.

Interpretação

Eqüinos com adenoma pituitário devem apresentar aumento no nível de cortisol após 15 minutos e permanecer elevado por 90 minutos. Animais normais não apresentam diferenças significativas. Este teste apresenta uma vantagem sobre os outros, pois ele não usa corticóides exógenos e o efeito sobre a concentração de cortisol endógeno e transitório, motivo pelo qual é a prova de eleição nos animais com laminite, no entanto é uma prova muito custosa, e a TRH é difícil de obter.

3. Diagnóstico diferencial

Antes do surgimento dos sinais cutâneos, o diagnóstico diferencial do hiperadrenocorticismismo é com poliúria-polidipsia, nefropatia crônica, hepatopatia crônica, diabetes mellitus, diabetes insípido (pituitário ou renal), polidipsia psicogênica, hipertireoidismo, hipercalcemia, hipernatremia, hipocalcemia, hipoadrenocorticismismo. Após o desenvolvimento da alopecia endócrina, o diagnóstico diferencial deverá considerar o hipotireoidismo, o hipossomatotropismo, e desequilíbrios dos hormônios sexuais.

O diagnóstico definitivo baseia-se na história clínica, exame físico, hemograma completo, urinálise, química sérica, radiografia, biópsia cutânea, e testes de função adrenal (KIRK, MULLER, 1985).

4. Tratamento do hiperadrenocorticismismo

O tratamento bem-sucedido melhora a qualidade de vida do paciente e de seu proprietário. A escolha terapêutica pode ser com base na etiologia do hiperadrenocorticismismo. As opções cirúrgicas e clínicas devem ser discutidas com o proprietário uma vez que o retorno do animal para o estado endócrino normal nem sempre é possível e todas as complicações devem ser discutidas (ETTINGER, FELDMAN, 2004).

No tratamento do hiperadrenocorticismismo hipófise dependente em cães atualmente existe três alternativas: mitotano, cetoconazole e trilostano.

4.1 Mitotano

Este quimioterapêutico análogo do DDT (o, p' DDD; Lysodern, Bristol Myers Oncology, Princeton, NJ) é o medicamento de escolha no tratamento do hiperadrenocorticismo de origem hipofisária em cães, atua inibindo a excisão da cadeia lateral do colesterol (P450) e inibe a atividade de outras enzimas dependentes do citocromo P450, como a 11 β -hidroxilase, 18-hidroxilase, e também de enzimas não dependentes deste citocromo, como 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenase. Nas doses de ataque e manutenção, este medicamento provoca a destruição seletiva da zona fascicular e reticular do córtex adrenal, espera-se que conserve simultaneamente parte da função glomerular, preservando assim a capacidade secretora dos mineralocorticóides. Também pode ser empregado no tratamento dos tumores adrenais, porem por serem mais resistentes aos efeitos adrenocorticolíticos do mitotano do que os córtices adrenais normais ou hiperplásicos (NELSON, COUTO, 2006). O objetivo deste tratamento é atingir um hipoadrenocorticismo subclínico onde a concentração basal de cortisol pós-ACTH esteja dentro dos limites normais (1-5 μ g/dl).

O protocolo deste tratamento requer uma fase inicial ou de indução na qual são administradas doses diárias para produzir a remissão com a finalidade de controlar a doença, seguida pela fase de manutenção, com a finalidade de evitar recidiva dos sinais da doença, onde o medicamento é administrado uma a duas vezes à semana.

Antes de iniciar com a fase de indução, deve-se determinar pelo proprietário o consumo de água do paciente, durante vários períodos de 24 horas. Cães normais bebem menos de 100 ml de água por quilo de peso em 24 horas, enquanto que cães com polidipsia resultante de hiperadrenocorticismo normalmente bebem mais de 100 ml/kg de peso em 24 horas (NELSON, COUTO, 2006). A dose inicial é de 50 mg/kg/dia, administrados duas vezes ao dia junto ao alimento por 7 dias. Quando o cão apresenta consumo inferior a 100 ml/kg/dia ou apresenta diabetes mellitus concomitante à dose do mitotano deve ser ajustada para 25-35 mg/kg. Alguns autores como Birchar e Sherding (2003) sugerem a administração de um glicocorticóide como prednisolona ou prednisona (0,25 mg/kg/dia) junto à fase de indução do mitotano para ajudar a prevenir o desenvolvimento de efeitos secundários ao hipoadrenocorticismo, enquanto que para Nelson e Couto (2006) a decisão de administrar glicocorticóides durante a terapia de indução é uma alternativa pessoal do clínico, pois o hiperadrenocorticismo pode ser tratado com sucesso simultaneamente ou não junto à administração de glicocorticóides.

Dentre os afeitos adversos estão a letargia, ataxia, fraqueza muscular, anorexia, vômito, diarréia e hepatotoxicidade (inibidos por glicocorticóides).

A terapia de indução deve ser acompanhada pelo clínico, para evitar o aparecimento de efeitos adversos. O fim da fase de indução está determinado pela diminuição para 60 ml/kg/dia de água ou pela diminuição no apetite. O controle é realizado pelo teste de estimulação com de ACTH. A primeira avaliação deve ser feita no 7º a 10º dia após o início do tratamento. Cães com resposta clínica ao tratamento devem ter o tratamento interrompido, em quanto que cães sem resposta clínica deverão realizar os testes porém sem parar o tratamento (NELSON, COUTO, 2006; ETTINGER, FELDMAN, 2004).

A terapia de manutenção é iniciada se a concentração plasmática de cortisol após a administração de ACTH for inferior a 2 µg/dl e o cão parecer saudável. No entanto, a dose deve ser reduzida para 25 mg/kg/dia. Se a concentração plasmática de cortisol após a administração de ACTH for inferior a 2 µg/dl e o cão estiver clinicamente doente, o tratamento com mitotano deve ser interrompido e o tratamento com prednisolona deve ser iniciado (NELSON, COUTO, 2006). Ajustes seguintes são feitos com base nos resultados dos testes de estimulação com ACTH, realizados 1 a 3 meses após o início da terapia de manutenção e depois a cada 3 a 6 meses (NELSON, COUTO, 2006; BIRCHARD, SHERDING, 2003).

4.2 Tratamento da diabetes mellitus associada

Em geral, não é possível conseguir bom controle glicêmico em cães portadores de hiperadrenocorticismos com diabetes mellitus concomitante até que o hiperadrenocorticismos seja controlado (NELSON, COUTO, 2006). Para Birchard e Sherding (2003), cães diabéticos com hipoadrenocorticismos hipófise-dependente devem ser tratados com mitotano, pois este medicamento reduz a causa de resistência à insulina produzida pelo excesso de cortisol e na maioria dos casos o requerimento deste hormônio por dia também diminui. Neste pacientes a dose de indução é de 25-35 mg/kg/dia por 7-10 dias. Os proprietários devem avaliar a presença de glicose na urina duas a três vezes no dia. Por cada medição negativa para glicose a dose de insulina deve ser reduzida 10%, para evitar crises hipoglicêmicas. O controle deste tratamento também é realizado mediante o teste de estimulação com ACTH.

4.3 Cetoconazol

Desde 1990, o cetoconazol é utilizado no tratamento do hiperadrenocorticismos em cães, é um antimicótico oral imidazólico, potente inibidor da transformação de lanesterol a ergosterol, bloqueando o desenvolvimento da membrana fúngica. Propriedade aproveitada no tratamento do hiperadrenocorticismos, pois atua inibindo os sistemas enzimáticos citocromo P-450 em vários órgãos (fígado, rim, adrenal, testículos e ovários), e inibe as enzimas 17,20-liase, 11-beta-

hidroxilase e a remoção da cadeia lateral do colesterol, impedindo a sua biotransformação bloqueando reversivelmente a esteroidogênese adrenal e gonadal. Apresenta pouca ação sobre a produção de mineralocorticóides, e é uma alternativa razoável quando comprada ao mitotano, sendo o tratamento de escolha em cães com peso inferior a 5 kg, onde a dose de mitotano é difícil de adaptar (NELSON, COUTO, 2006).

Para Birchard e Sherding, (2003), Nelson e Couto (2006) e Ettinger e Feldman (2004) é necessária a administração duas vezes ao dia para o tratamento dos animais a longo prazo. A dose inicial de cetoconazol é 5 mg/kg duas vezes ao dia durante sete dias. Caso não haja anorexia ou icterícia é possível elevar a dose para 10 mg/kg, duas vezes ao dia, durante 14 dias. Os objetivos do tratamento são os mesmos do tratamento com mitotano, obter uma concentração de cortisol pós-ACTH inferior a 2-5µg/dl, utilizando 10 mg/kg/duas vezes ao dia. Quando a resposta não é a desejada, a dose poderá ser elevada para 15 mg/kg duas vezes ao dia. Aproximadamente metade dos cães que respondem ao tratamento com cetoconazol requer 15 mg/kg duas vezes ao dia para manter o controle do hiperadrenocorticismismo (NELSON, COUTO, 2006). As reações adversas são anorexia, depressão, vômito ou diarreia a dose deveser reduzida ou o tratamento. Para o controle deve ser realizado periodicamente a cada 3 -6 meses o teste de estimulação com ACTH.

4.4 L-deprenil

O L-deprenil (Eldepryl; Somerset Pharmaceuticals) é um medicamento para uso humano no tratamento da doença de Parkinson e, recentemente, o cloridrato de selegilina (L-Deprenyl; Anypril, Deprenyl Animal Health, Overland Park, KS) foi aprovado para o tratamento em cães com hiperadrenocorticismismo de origem hipofisária; é um inibidor irreversível da enzima monoamino-oxidase tipo B, inibe o metabolismo da dopamina e aumenta a concentração de dopamina hipotalâmica e hipofisária, que por sua vez inibe a secreção de CRH e ACTH e controla o hiperadrenocorticismismo e seus sinais clínicos associados (NELSON, COUTO, 2006; ETINGER, FELDMAN, 2004). A dose de L-deprenil é de 1 mg/kg/uma vez ao dia,/via oral, por até 60 dias, normalizando o nível é metabolismo da dopamina hipotalâmica.

4.5 Adrenalectomia

Para Birchard e Sherding, (2003), Nelson e Couto (2006) o tratamento cirúrgico é o tratamento de escolha para os tumores adrenais, tanto no cao quanto no gato. Sempre que não existam riscos para o paciente ou se apresentem lesões metastáticas durante a avaliação pré-operatória. A adrenalectomia unilateral é realizada nos casos de neoplasias adrenais (adenoma,

adenocarcinoma e feocromocitoma). A adrenalectomia bilateral é realizada nos casos de hiperadrenocorticismo de origem hipofisário e nos casos de hiperplasia adenocorticais bilaterais.

4.6 Radioterapia

A radioterapia é utilizada em alguns cães com a síndrome do macrotumor hipofisário. O tratamento consiste na m irradiação de fóton com cobalto 60 ou irradiação com de fóton com acelerador linear. O tratamento em geral envolve a aplicação de uma dose total preestabelecida de radiação fracionada durante um período de várias semanas. A radioterapia gera a redução do tumor e atenua ou suprime os sinais nervosos. Porém, a índole secretora dos tumores hipofisários é variável, podendo ser indispensável o uso de mitotano como uma forma alternativa de tratamento clinica em conjunto com a radioterapia hipofisária.

4.7 Trilostano

Este medicamento é um esteróide sintético que inibe a síntese de cortisol, aldosterona e andrógenos adrenais, ao inibir a enzima 3β -desidrogenase/isomerase e conseqüentemente a esteroidogênese. Medicamento indicado para uso exclusivo em pacientes com hiperadrenocorticismo de origem hipofisária. Dentre os efeitos adversos estão letargia, inapetência, desequilíbrios hidroelectrolíticos leves, vômito, diarreia e hipoadrenocorticismo. As doses devem ser ajustadas com base nos resultados do teste de estimulação com ACTH, o primeiro deverá ser feito 10-14 dias após o início do tratamento, e os demais após 30 e 90 dias. É muito importante realizar o teste 4-6 horas após a dose do trilosato. Devem ser realizados periodicamente testes bioquímicos para descartar a presença de hipercalemia. Para cães a dose recomendada é de 2-10 mg/kg/uma vez ao dia, via oral. Para eqüinos 0,4-1,0 mg/kg uma vez ao dia, via oral. (Neiger et al., 2002; Ruckstuhl, Nett, e Reusch, 2002).

Nos eqüinos, no tratamento do hiperadrenocorticismo são utilizados antagonistas da serotonina, agonistas da dopamina (bromocriptina e pergolida) com o objetivo de estabelecer um equilíbrio entre dopamina e serotonina responsáveis por muitos dos peptídeos do POMC e cortisol. A ciproheptadina possui efeito anti-histamínico, anticolinérgico e antiserotonínico, esta ultima propriedade se acredita, inibe a secreção de ACTH, o tratamento inicia como uma dose de 0,25 mg/kg/dia/administrada por 2-3 semanas. Se o animal não apresenta resposta, aumentar a freqüência da dose para 2 vezes ao dia por 1 mês.

Bromocriptina e pergolida são alcalóides da ergotamida e atuam como agonistas da dopamina, a dose recomendada é de: 0,5 mg/kg, VO ao dia durante 6 semanas. Se não apresenta

resposta, aumentar a dose em alíquotas de 0,25 a 0,5 mg/dia. O controle do tratamento é feito pelo teste de estimulação com ACTH.

5. Hipoadrenocorticismo

É classificado como insuficiência adrenocortical primária ou secundária. Trata-se de uma síndrome originada pela secreção deficiente de glicocorticóides, mineralocorticóides ou ambos. Em cães e gatos a doença espontânea é rara, mas tem sido bem identificada.

5.1 Insuficiência adrenocortical primaria

Conhecida como doença de Addison, é resultado da atrofia ou destruição de todas as camadas do córtex adrenal e envolve a deficiência de glicocorticóides e mineralocorticóides. Pouco comum no cão e rara em gato, a etiologia parece ser idiopática (em alguns casos, tem sido observada infiltração significativa do córtex adrenal por linfócitos e plasmócitos, sugerindo base imunomediada para a afecção), caracterizado histopatologicamente com a atrofia adrenal bilateral seguida de fibrose. Acredita-se que para o aparecimento dos sinais clínicos é necessário que pelo menos 90% do córtex adrenal esteja destruído (NELSON, COUTO, 2006)

É um processo gradual primeiro acontece uma síndrome de deficiência parcial onde as reservas adrenais são inadequadas, e a manifestação dos sinais clínicos acontece apenas nos períodos de estresse, à medida que avança a destruição a secreção hormonal se torna cada vez mais inadequada e os sintomas são evidentes sem episódios de estresse, desenvolvendo uma verdadeira crise metabólica (NELSON, COUTO, 2006).

No hipoadrenocorticismo primário a deficiência na retenção de Na- Cl, e na excreção de potássio (hiponatremia-hipocloremia-hipercalemia), o desequilíbrio Na-K, leva a hipovolemia, hipotensão, redução do débito cardíaco, redução da perfusão renal e de outros tecidos. A hipercalemia leva a diminuição da excitabilidade do miocárdio, aumento do período refratário miocárdico e diminuição da condução elétrica (NELSON, COUTO, 2006). A deficiência concomitante com glicocorticóide produz anorexia, vômitos, perda de peso e letargia. Redução da tolerância ao estresse é o principal sinal clínico deste distúrbio.

No hipoadrenocorticismo secundário a deficiência apenas envolve glicocorticóides, portanto as concentrações séricas de eletrólitos estão normais. Esta insuficiência é provocada pela redução na secreção de ACTH hipofisária. Também pode ser de origem iatrogênica, causada pelo uso prolongado de mitotano. Medicamentos que interferem com o funcionamento do córtex adrenal, cetoconazol administrado no hiperadrenocorticismo em cães e o acetato de megestrol administrado em gatos para tratamento da alopecia endócrina felina. Ambos interferem com a

síntese de glicocorticóides produzindo hipocortisolemia temporária. Geralmente o hipoadrenocorticismo iatrogênico por mitotano e cetoconazol apresenta concentrações séricas normais de electrolitos (BIRCHARD, SHERDING, (2003).

As manifestações clínico-patológicas associadas ao hipoadrenocorticismo primário em cães e gatos são identificadas no hemograma, perfil bioquímico e urinálise. No hemograma é evidente anemia normocítica normocrômica, leucocitose neutrofílica, neutropenia discreta, eosinofilia e linfocitose. No perfil bioquímico, importantes alterações eletrolíticas são: hipercalemia ($> 5,5$ mEq/l), hiponatremia (< 146 mEq/l) e hipocloremia. A relação sódio:potássio é muito importante. Valores inferiores a 27:1 ou 40:1, são suspeitos. A azotemia pré-renal reflete baixa perfusão renal e inabilidade na concentração renal, com aumento compensatório da densidade urinária (> 1.030), o que faz com que este distúrbio deva ser diferenciado da insuficiência renal aguda, mediante o uso do teste de estimulação com ACTH e na resposta a terapia hídrica inicial (NELSON, COUTO, 2006).

Teste de estímulo com ACTH dosar cortisol antes e 1 hora após a administração intravenosa de ACTH sintético (0,25 mg/kg para cães e 0,125 mg/kg para gatos). Se o cortisol basal pós-ACTH for menor que 2 µg/dl é do primário, agora se a resposta for acima de 6 µg/dl pós ACTH, descarta a insuficiência adrenal. Também é útil medir a concentração de eletrólitos séricos.

O tratamento depende do estado do animal e da natureza da insuficiência (mineralocorticóide/glicocorticóide). Quando se trata de insuficiência adrenocortical primária o tratamento deve ser de imediato, corrigir a hipovolemia e hiponatremia administrando solução de NaCl 0,9%, a razão de 60-80 ml/kg por hora, nas primeiras duas horas, dependendo da resposta reduzir o volume administrado; e monitorar a micção. Administrar dexametasona (0,05-1 mg/kg IV/duas vezes ao dia) depois fazer manutenção com prednisona 0,2 mg/kg por dia após 3-5 dias. A correção adicional para hipercalemia deve ser feita se houver bradiarritmias: administrar insulina regular e glicose intravenosa; acetato de fludrocortisona oral imediatamente; e corrigir acidose para ajudar na redução da hipercalemia. No caso de hipoadrenocorticismo crônico: corrigir a hipovolemia com solução de NaCl 0,9%, a razão de 60-80 ml/kg por hora nas primeiras duas horas, dependendo da resposta reduzir o volume administrado; a suplementação com mineralocorticóide é feita com acetato de fludrocortisona: 0,01-0,02 mg/kg por dia por via oral (monitorar os eletrólitos, uréia e creatinina uma vez por semana até estabilizar, após revisar cada quatro meses); suplementação com glicocorticóides: prednisona: 0,2 mg/kg por dia via oral; suplementação com NaCl 1-5g por dia.

6. Referências bibliográficas

- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. Manual Saunders: **Clínica de pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2003.
- BENCH, J., GARCIA, M.C., Enfermedades del aparato endocrino. IN: COLAHAN, P.T. **Medicina y cirugía equina**. 4 ed. Buenos Aires, Argentina. Intermedica, 1998. Cap. 15, p.1605-1617.
- BOARI, A., ASTE G. Diagnosis and Management of Geriatric Canine Endocrine. **Veterinary Research Communications**. V. 27. P. 543–554. 2003.
- DYCE, K.M., SACK, W.O., WENSING, C.J.G. As glândulas endócrinas. In: DYCE, K.M., SACK, W.O., WENSING, C.J.G. **Tratado de anatomia veterinária**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1997. pg. 165-197.
- ETTINGER, E. J.; FELDMAN, E. C.; Tratado de medicina interna veterinária. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
- FELDMAN, E. C. Hyperadrenocorticism. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 4. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1995. p. 1538-1578.
- FERGUSON, D.C. AND PETERSON, M.E., Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. **American Journal of Veterinary Research**, v.53, p.1636–1640.1992.
- GONZÁLEZ, F.D., SILVA, S.C. Bioquímica hormonal. In: **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003. p.137-174.
- KINZER, P. P.; PETERSON, M. E. **Mitotane (op’DDD) treatment of hyperadrenocorticism in dogs**. In: BONAGURA, J. D.; KIRK, R. W. (Ed.). Kirk’s current veterinary therapy-small animal practice XII. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995, p. 416-420.
- LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A. Canine lower urinary tract disorders. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). In **Textbook of veterinary internal medicine**, 4 ed., Philadelphia: W. B. Saunders, 1994.
- NELSON, R.W., COUTO, C.G. Distúrbios da Glândula Adrenal. In **Medicina interna de pequenos animais**. 3ed. Rio de Janeiro: Mosby Elsevier, 2006. Cap 53, p.610-635.
- NEIGER, R., RAMSEY, I., O’CONNOR, J., HURLEY, K.J. AND MOONEY, C.T., Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Veterinary Record**, v.150. p. 799–804. 2002.
- PANCIERA, D.L., 1994. A retrospective study of 66 cases of canine hypothyroidism. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, 204, 761–767.
- 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.
- PETERSON, M. E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. v. 7, n. 10, p. 2-11, 2007.
- REUSCH, C.E. AND FELDMAN, E.C., Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v5, p. 3-10. 1991
- RIJNBERK, A.D., MOL, J.A. A. Adrenocortical function. In: KANEKO, J.J., HARVEY, J.W., BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5 ed. San Diego: Academic Press, 1997. Cap.20, p.553-570.
- RUCKSTUHL, N.S., NETT, C.S. AND REUSCH, C.E., Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. **American Journal of Veterinary Research**, v.63. p. 506–512. 2002.
- 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.
- TAYLLOR, F.G.R., HYLLER, M.H. Enfermedades endocrinas. IN _____. **Técnicas diagnósticas de medicina equina**. WB Saunder Co. Ltd. Acribia. España, 1999 Cap. 5. P.83-95.

TESHIMA, E. Clínica das doenças carenciais, endócrinas e metabólicas. **Desordens das glândulas adrenais e tireóide.** Disponível na Internet
<<http://www.fcav.unesp.br/aulas/Desordens%20das%20Adrenais%20slides>>
Acesso:13/11/2008.

TESKE, E. Corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme in the diagnosis of canine hypercorticism. **Veterinary Record**, v. 125, n. 1. p. 12-14.1989.