

TRANSTORNOS DOS HORMÔNIOS ADRENAIS EM CÃES*

1. Fisiologia dos hormônios adrenais

1.1. Considerações anatômicas e produção hormonal

As glândulas adrenais são estruturas bilaterais situadas cranial e medialmente aos rins. Cada adrenal é composta de medula e córtex. A medula secreta adrenalina e noradrenalina em resposta a estimulação simpática. O córtex adrenal secreta um grupo de hormônios chamados de corticosteróides (mineralocorticóides e glicocorticóides) e também hormônios sexuais (esteróides androgênicos), e pode ser dividido histologicamente em três zonas: glomerulosa, fasciculada e reticular.

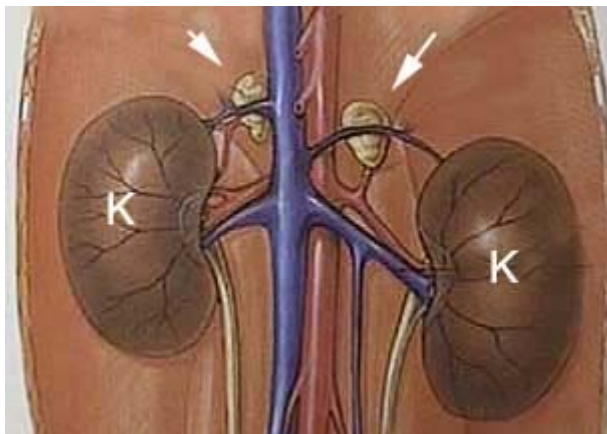


Figura 1. Posicionamento das glândulas adrenais.
Imagem capturada na internet em 25 jul. 2004. Disponível na Internet
<http://www.lbah.com/Canine/cushings.htm>

Cada zona do córtex é responsável pela produção dos diferentes tipos de hormônios. A zona glomerulosa produz mineralocorticóides (aldosterona e desoxicorticosterona), responsáveis pelo equilíbrio do sal no organismo. As células da zona fasciculada secretam glicocorticóides (cortisol e corticosterona), que estão envolvidos no metabolismo dos carboidratos. A zona reticular produz hormônios androgênicos, e também, em menor escala, produz glicocorticóides e outros hormônios como progesterona e estrógeno. Os principais hormônios secretados pelo córtex adrenal são o

* 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 SIMONE TOSTES DE OLIVEIRA, no primeiro semestre de 2004. Professor responsável pela disciplina: Félix H.D. González.

cortisol e a aldosterona. A maioria dos mamíferos, incluindo o cão, secreta cortisol como o glicocorticóide predominante.

1.2. Catecolaminas

Estrutura e síntese

A adrenalina e a noradrenalina são catecolaminas derivadas do aminoácido tirosina, e o núcleo catecol constitui a parte cíclica da molécula. A medula é estimulada pela acetilcolina na dependência do sistema nervoso central e libera adrenalina e noradrenalina, sendo que a noradrenalina atua mais como neurotransmissor que propriamente como hormônio. A adrenalina, assim como as outras catecolaminas, é metabolizada por duas vias enzimáticas: COMT (catecol orto metil transferase) e MAO (monoaminoxidase). Os produtos finais encontrados na urina são principalmente a metanefrina e ácido vanilmandélico.

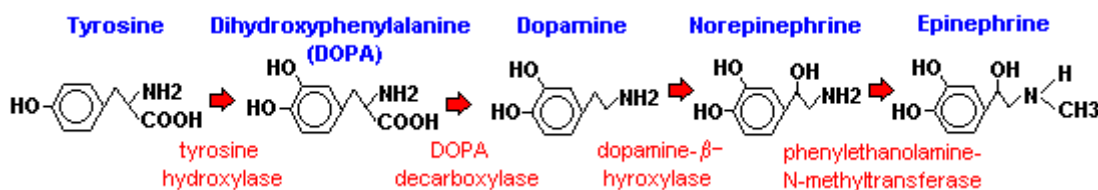


Figura 2. Síntese das catecolaminas.

Figura capturada na internet em 25 jul. 2004. Disponível na Internet <http://www.klinik.uni-mainz.de/Zentrallabor/Lab-Web/Hypertextbook/medhormones.html>

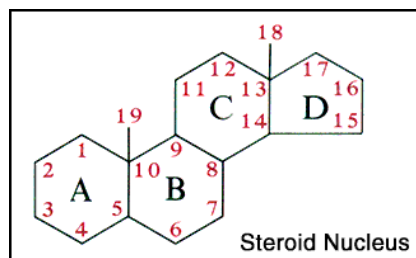
Mecanismo de ação e funções metabólicas das catecolaminas

Os efeitos das catecolaminas do sistema simpatoadrenal são mediados por receptores α e β da membrana plasmática das células alvo. As catecolaminas regulam a função de muitos tecidos, porém as respostas metabólicas resultantes não são devidas apenas a ação direta das catecolaminas (produção rápida de substratos energéticos), mas também pela participação delas na secreção de hormônios envolvidos na homeostase metabólica. As catecolaminas são secretadas após estímulos como hipoglicemia, frio, exercício muscular, estresse.

1.3. Corticosteróides

Estrutura e síntese

A estrutura básica dos esteróides adrenais é formada por um núcleo ciclopentano-peridrofenantreno que consiste em três anéis de seis carbonos e um anel único de cinco carbonos.



A principal substância que inicia a esteroidogênese é o colesterol, derivado do alimento e da síntese endógena via acetato. A maior parte do colesterol livre usado para a síntese dos esteróides no córtex é derivada dos ésteres de colesterol das lipoproteínas plasmáticas. O mecanismo de captação pelos receptores da glândula aumenta quando a adrenal é estimulada.

A diferença na produção dos hormônios adrenocorticais nas zonas é devido a dois sistemas enzimáticos esteroidogênicos. O citocromo P450_{CMO} mitocondrial (corticosterona metiloxidase), que converte corticosterona em aldosterona, é encontrado apenas na zona glomerulosa. A zona glomerulosa é deficiente na atividade da 17 α -hidroxilase, tornando esta zona incapaz de sintetizar cortisol ou androgênios. As células da zona glomerulosa têm capacidade para desidrogenar a 18-hidroxycorticosterona, permitindo a síntese de aldosterona. A secreção de aldosterona é regulada primariamente pelas concentrações de renina, angiotensina e potássio sérico. Já nas zonas reticular e fasciculada a enzima é o citocromo P450_{17 α} (17-hidroxilase), que catalisa a 17 α -hidroxilação da pregnenolona e progesterona, sendo a 17 α -hidroxiprogesterona precursora do cortisol. Outras enzimas esteroidogênicas ocorrem nas três zonas do córtex adrenal.

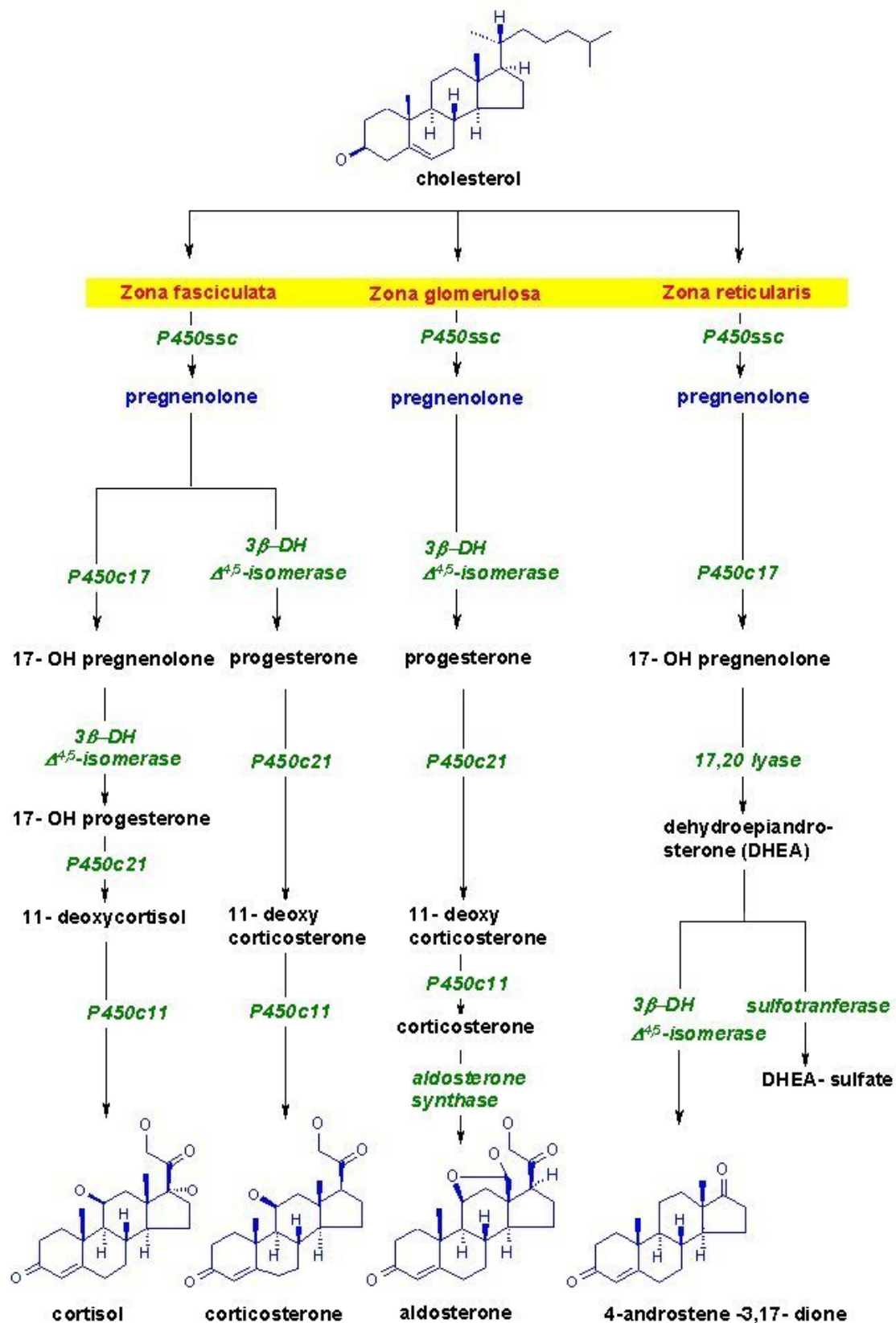


Figura 3. Síntese dos esteróides corticais.
 Figura capturada na internet em 25 jul. 2004. Disponível na Internet
<http://www.med.unibs.it/~marchesi/sterhorm.html>

Transporte dos glicocorticóides

Em concentrações normais, apenas 10% do cortisol e corticosterona séricos estão em sua forma livre, isto é, suscetível a ultrafiltração. Na temperatura corporal, 70% do cortisol plasmático é ligado a uma globulina chamada transcortina ou globulina ligante de corticosteróide. A transcortina tem uma alta afinidade por cortisol e corticosterona, mas sua capacidade de ligação é limitada. Outros 20% do cortisol plasmático são ligados a albumina, apesar de que sua afinidade por cortisol é bem menor que a da transcortina. A transcortina mantém o cortisol ativo até atingir o órgão alvo e também o protege da rápida inativação pelo fígado e excreção pelos rins.

Regulação da secreção de glicocorticóide

O hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), também chamado de fator regulador de corticotrofina, que controla a secreção pela hipófise anterior do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH, por sua vez, se liga a receptores específicos na membrana plasmática das células do córtex adrenal e exerce controle sobre a secreção do cortisol, estimulando a conversão do colesterol em pregnenolona, a etapa limitante da esteroidogênese adrenal. A CRH é um polipeptídeo que contém 41 resíduos de aminoácidos, enquanto que o ACTH é um hormônio peptídeo com 39 aminoácidos (peso molecular 4.700) processado a partir de uma grande molécula precursora, a pro-opiomelanocortina (POMC) (peso molecular 28.500). O cortisol, de certa forma, completa o ciclo, pois o hipotálamo e a hipófise possuem receptores para glicocorticóides, para que estes hormônios possam inibir por feedback a sua própria secreção, quando a concentração deles aumenta no sangue.

O mecanismo mais provável pelo qual o ACTH estimula a esteroidogênese é via ativação da adenilciclase na dependência de Ca^{2+} , aumentando o nível de adenosina-3,5-monofosfato cíclico (AMPC), que ativa as proteína-quinases adrenocorticais. O resultado é a fosforilação de enzimas que aumentam a taxa de conversão de colesterol a pregnenolona. A ação do ACTH na glândula adrenal é rápida, dentro de minutos após sua liberação há um aumento da concentração de esteróides no sangue venoso da adrenal, sendo o cortisol detectável em 2-3 minutos após a administração de ACTH, e apenas 5% dos receptores precisam ser acionados para a resposta máxima.

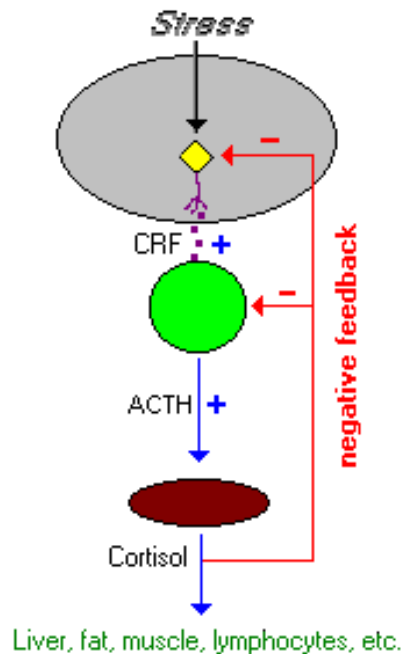


Figura 4. Regulação da síntese de glicocorticóides.
 Figura capturada na internet em 25 jul. 2004. Disponível na Internet <http://www.klinik.uni-mainz.de/Zentrallabor/Lab-Web/Hypertextbook/gluco.html>

Mecanismo de ação e funções metabólicas dos glicocorticóides

Há dois tipos de receptores para corticosteróides em nível do citoplasma das células alvo: um que é específico para glicocorticóides e outro que é específico para mineralocorticóides. Dentre as enzimas induzidas por glicocorticóides tem-se as enzimas da gliconeogênese e enzimas do metabolismo dos aminoácidos como as transaminases.

O efeito global dos glicocorticóides no metabolismo é de fornecer glicose ao organismo através da transformação de proteínas. Isto ocorre via indução das enzimas da gliconeogênese no fígado. Dessa forma, os glicocorticóides desviam o metabolismo de uma fase de produção e armazenamento, para um aumento da atividade física e consumo de energia, considerando que o excesso crônico leva aos efeitos catabólicos como enfraquecimento muscular, atrofia da pele, e osteoporose. Os glicocorticóides diminuem a sensibilidade a insulina, causando uma tendência a hiperglicemia, e facilita a lipólise no tecido adiposo. O efeito geral dos glicocorticóides é catabólico.

Dentre os glicocorticóides de ocorrência natural (cortisol, cortisona e corticosterona), o cortisol é o mais potente. Vários análogos sintéticos do cortisol são mais potentes que o próprio.

Variações fisiológicas dos glicocorticóides

Na ausência de estresse exagerado, a concentração plasmática de cortisol em animais saudáveis varia dentro de certos limites, apesar de que a secreção adrenocortical não ocorre de forma constante durante todo o dia, mas sim em picos. No cão, a secreção é episódica sem evidência de um ritmo diurno como em humanos.

Independente das variações fisiológicas está claro que o estresse pode ativar o sistema hipofisário-adrenocortical. Fatores como lactação, exercício, anestesia, calor, alterações psicológicas, traumas físicos e hipoglicemia podem aumentar a secreção de corticosteróides, pois desencadeiam a liberação de CRH do hipotálamo sob o estímulo de vias nervosas que nele convergem. Os corticosteróides são necessários para a reação de defesa.

Síntese dos mineralocorticóides

A aldosterona é regulada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona e pelos níveis de potássio sérico.

2. Transtornos dos hormônios adrenais

2.1. Feocromocitoma

São tumores benignos derivados das células cromafins da medula adrenal, que secretam excesso de catecolaminas. São pouco diagnosticados e geralmente são achados de necropsia. As alterações clínicas são inespecíficas incluem taquicardia, cardiomegalia, hipertensão. Como exames diagnósticos deveria ser mensurada a pressão arterial, que estaria alta, juntamente com a mensuração da concentração dos metabólitos das catecolaminas na urina. O tratamento é realizado com a extirpação do tumor ou com a administração de β -bloqueadores.

2.2. Hiperadrenocorticism

O hiperadrenocorticism ou síndrome de Cushing é uma das endocrinopatias mais comuns no cão, e se refere ao conjunto de anormalidades clínicas e químicas que resultam da exposição crônica a concentrações excessivas de glicocorticóides. Os níveis elevados de cortisol sérico causam os sinais clínicos, mas a anormalidade primária pode

estar nas glândulas adrenais ou hipófise, ou o distúrbio pode ter sido causado de forma iatrogênica pela administração de glicocorticóides.

No hiperadrenocorticismo hipófise-dependente, responsável por aproximadamente 85% dos casos, um tumor hipofisário secreta ACTH, que por sua vez estimula a secreção de cortisol pelas glândulas adrenais. Nos casos de tumores adrenais, que correspondem a 15% dos casos, ocorre a secreção do cortisol independentemente do estímulo pelo ACTH. Metade dos tumores são benignos.

Anamnese e sinais clínicos

O hiperadrenocorticismo acomete geralmente cães de meia-idade a idosos. As raças mais predispostas são os Poodles, Dachshunds, Yorkshire Terrier, Pastor Alemão, Beagle, Labrador e Boxer. Machos e fêmeas são acometidos na mesma proporção. O HDH é mais comum em cães menores (75% tem menos de 20 kg) enquanto que o tumor adrenal é mais comum em cães com mais de 20 kg.

Independente da localização da anormalidade primária, os sinais clínicos são similares em todas as formas do hiperadrenocorticismo, com raras exceções. Um grande tumor na hipófise pode causar sinais neurológicos como estupor ou desorientação, ou um grande tumor de adrenal pode causar um aumento abdominal do lado acometido.

A maioria dos cães com síndrome de Cushing apresentam sinais que progridem lentamente e não são alarmantes para o proprietário, que os confunde com sinais de envelhecimento, até que se tornem graves. Os sinais são as seqüelas dos efeitos combinados gliconeogênicos, imunossupressores, antiinflamatórios, catabólicos protéicos e lipolíticos dos glicocorticóides em vários sistemas orgânicos. Os sinais clínicos e achados físicos mais comuns incluem poliúria, polidipsia, polifagia, aumento de volume abdominal (Figura 5) e obesidade, hepatomegalia, alopecia simétrica bilateral poupando a cabeça e extremidades distais, hiperpigmentação cutânea, pelagem fina, infecções cutâneas, respiração ofegante, fraqueza muscular, letargia e, em machos atrofia testicular.



Figura 5. Cadela de 10 anos de idade, atendida no hospital veterinário da UFRGS, apresentando os sinais clássicos da síndrome de Cushing. O teste de supressão com alta dose de dexametasona foi compatível com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise.

Hiperadrenocorticismo hipófise-dependente

As causas incluem micro ou macroadenomas hipofisários, que sintetizam e secretam excesso de ACTH. Excessos crônicos na secreção de ACTH resultam em excesso de secreção de cortisol e, eventualmente, em hiperplasia adrenocortical secundária. A inibição normal por feedback da secreção de ACTH por níveis fisiológicos de cortisol não ocorre.

Além dos efeitos sistêmicos do excesso de glicocorticóides, eles inibem outras funções hipofisárias e hipotalâmicas, resultando em hipotireoidismo secundário reversível (por inibição da secreção do TSH – tirotropina), anestro nas fêmeas ou atrofia testicular nos machos (por inibição do FSH - hormônio folículo estimulante e LH - hormônio luteinizante) e baixa estatura em cães em crescimento (inibição do GH – hormônio do crescimento).

Hiperadrenocorticismo por tumor adrenocortical

O carcinoma e o adenoma adrenocortical aparecem em igual frequência. Tumores bilaterais são raros. O tumor produz cortisol em excesso, que suprime a secreção de CRH e ACTH, provocando atrofia da adrenal não comprometida.

Hiperadrenocorticismo iatrogênico

É o resultado da administração excessiva de glicocorticóides, geralmente usados no controle de doenças alérgicas ou imunomediadas. A administração crônica de glicocorticóides em excesso inibe o CRH e o ACTH, provocando atrofia adrenocortical bilateral.

Anormalidades em exames laboratoriais

Hemograma completo: a contagem de hemácias geralmente é normal, embora possa ocorrer policitemia moderada. “Leucograma de stress”: a produção excessiva de cortisol leva neutrofilia e monocitose, devido ao aumento da desmarginação destas células dos capilares e impedimento da saída normal das células da circulação. Linfopenia ocorre pela linfólise de esteróides, e a eosinopenia resulta do seqüestro da medula óssea.

Glicose sanguínea: pode haver aumentos discretos na glicemia em jejum. A diabetes mellitus associada não é comum. A poliúria provavelmente se deve a uma forma reversível do diabetes insípido central na maioria dos cães. A tendência à hiperglicemia é causada pelo aumento da secreção de insulina, que por sua vez tende a aumentar síntese de gordura, e juntamente com aumento de ingestão de alimento provocada pela estimulação central do apetite explica a deposição centrípeta de gordura, que se manifesta por aumento abdominal.

ALT (alanina aminotransferase): em geral fica moderadamente aumentada (<400 UI), secundariamente a lesão hepática causada por hepatócitos tumefatos, acúmulo de glicogênio ou interferência no fluxo sangüíneo hepático).

FA (fosfatase alcalina): é a anormalidade laboratorial de rotina mais comum no hiperadrenocorticismismo canino, porém não é seguro utilizar esse dado como teste de triagem (ver testes recomendados a seguir). 85% dos cães possuem valores acima de 150 UI/L, e valores acima de 1.000 UI/L são comuns. No cão, o excesso de corticosteróides resulta na indução de uma isoenzima da fosfatase alcalina. Esta forma de fosfatase alcalina induzida por corticosteróide não foi encontrada até o momento em outras espécies.

Colesterol: cerca de 10% dos cães com síndrome de Cushing possuem concentrações séricas de colesterol normais (<250 mg/dL), 15% possuem concentrações de 250-300 mg/dL e 75% possuem valores maiores do que 300 mg/dL.

Urinálise: densidade <1,015-1,020 em 85% dos cães. Se houver glicosúria (5-10% dos casos), indica que diabetes mellitus está presente e requer tratamento específico. Grande parte dos cães com síndrome de Cushing apresenta proteinúria, que pode estar associada com hipertensão. Cerca de 40-50% dos cães com hiperadrenocorticismismo apresenta infecção do trato urinário no momento do exame inicial, que pode ser decorrente do excesso de glicocorticóide resultando na

imunossupressão; retenção de urina que é comum em cães com poliúria grave e fraqueza muscular predispondo-os a infecção. Também foi demonstrado que a urina diluída aumenta a suscetibilidade à infecção no trato urinário inferior.

Tiroxina (T_4): cerca de 70% dos cães com hiperadrenocorticismo tem diminuições nas concentrações de T_4 basal sérico, pois o hipercortisolismo crônico (iatrogênico ou natural) suprime a secreção hipofisária do TSH, causando *hipotireoidismo secundário*.

Radiografias abdominais: achados comuns são hepatomegalia e distensão vesical. O achado mais importante, embora menos comum, é a visão da massa adrenal. A identificação é rara porque apenas 10-20% dos cães com hiperadrenocorticismo possuem tumor adrenocortical e desses, apenas 50% estarão calcificados, permitindo visão radiográfica. Radiografias também podem mostrar diminuição da densidade óssea e calcificação de tecidos moles devido aos efeitos do cortisol.

Radiografias torácicas: podem avaliar possível metástase pulmonar de um carcinoma adrenocortical.

Ultra-sonografia: o comprimento e largura máxima das adrenais esquerda e direita são, respectivamente, 33x7,5mm e 31x7mm. A massa adrenal unilateralmente aumentada e a massa adrenal contralateral anormalmente pequena ou não visível é evidência de tumor adrenocortical. Por outro lado, sem ambas as adrenais estiverem relativamente igual em tamanho (normal ou grande) em um animal com suspeita de síndrome de Cushing, isso será considerado uma forte evidência em favor da hiperplasia adrenal devida a doença dependente da hipófise.

Avaliação específica do eixo hipofisário-adrenocortical

O primeiro passo é estabelecer se está presente o hiperadrenocorticismo. O segundo passo é diferenciar o tumor hipofisário do tumor adrenal. A sensibilidade de um teste se refere à habilidade de um teste em diagnosticar um paciente doente, enquanto que a especificidade se refere à habilidade do teste em detectar somente os pacientes doentes. Nenhum teste endócrino pode substituir a anamnese e o exame físico no que diz respeito à confiança de estabelecer o diagnóstico.

Testes para triagem do hiperadrenocorticismo:

Concentrações de cortisol plasmático basal: determinações basais do cortisol plasmático obtidas aleatoriamente não são de valor diagnóstico.

Relação cortisol/creatinina urinários: No hiperadrenocorticismismo a excreção de cortisol aumenta, devido à secreção aumentada do mesmo pela adrenal. Como a creatinina é relativamente estável quando os rins estão funcionando normalmente, dividindo-se a concentração de cortisol urinário pela concentração de creatinina urinária, elimina-se o efeito do volume urinário na interpretação da concentração do cortisol urinário. A coleta da urina em casa em um ambiente sem estresse aumenta a especificidade do teste. A relação normal de cortisol/creatinina na urina descarta o hiperadrenocorticismismo, mas o aumento dessa relação não é exclusivo do hiperadrenocorticismismo, e é considerado um teste de baixa especificidade. O teste poderia ser indicado nos casos de poliúria e polidipsia sem outros sinais clássicos de Cushing, porém se “positivo” necessita exames posteriores adicionais.

Concentração de ACTH endógeno: não é utilizada para diagnóstico de hiperadrenocorticismismo, porque muitos cães com hiperadrenocorticismismo apresentam valores normais de ACTH. Se as concentrações de ACTH estiverem acima do normal é indicativo de HDH e se estiver abaixo é compatível com tumor adrenal.

Teste de estimulação do ACTH: é um teste de triagem para o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo naturalmente adquirido (dependente da hipófise ou tumores adrenais, porém não diferencia um do outro). Como esses cães tem capacidade de sintetizar quantidades anormalmente altas de cortisol, também tem potencial para uma resposta exagerada a estimulação do ACTH, sendo os valores de cortisol pós-estimulação extremamente altos nos cães com a síndrome (igual ou maior que 22 µg/dL, sendo que o normal é 0,5-6µg/dL). Este teste é muito específico para Cushing. Já nos cães com hiperadrenocorticismismo iatrogênico, cujos sinais clínicos são iguais aos da síndrome adquirida, a concentração normal de cortisol basal é baixa e não vai haver resposta ao teste de ACTH. Este é o único teste de triagem que diferencia o hiperadrenocorticismismo de ocorrência natural do iatrogênico, que pode ser útil caso o proprietário não perceba que o cão esteja recebendo medicações glicocorticóides. Alguns cães com hiperadrenocorticismismo apresentam resultados normais, e alguns cães sem hiperadrenocorticismismo apresentam resultados anormais.

O teste também pode ser utilizado para monitorar a terapia com mitotano.

Teste de triagem com baixa dose de dexametasona: é um bom teste quando a história, exame clínico, bioquímica sérica de rotina e urinálise são sugestivos de Cushing. Algumas vezes também ajuda a diferenciar o hiperadrenocorticismismo

dependente da hipófise de um tumor adrenal, porém para isso o teste com altas doses de dexametasona citado a seguir é mais específico. Após obter-se uma amostra plasmática para dosagem do cortisol, administra-se 0,01 mg/kg de dexametasona por via intravenosa. Coleta-se amostras para dosagem do cortisol 4 e 8 horas após a administração da dexametasona. No animal normal essa dose inibe a secreção hipofisária do ACTH, e conseqüentemente, a secreção de cortisol, dentro de 2-3 horas (cortisol plasmático <1,4 µg/dL) que persiste por mais de 8 horas. O teste apresenta segurança de 98% para diferenciar cães normais de cães com hiperadrenocorticismo. No caso do tumor adrenocortical, a administração de baixa dose de dexametasona não afeta a concentração plasmática do cortisol, e no hiperadrenocorticismo hipófise-dependente a supressão é variável em 4 horas e em 8 horas está acima do limite normal (>1,4 µg/dL).

Teste para diferenciar hiperadrenocorticismo dependente da hipófise ou por tumor adrenal:

Teste de supressão com altas doses de dexametasona: não deve ser usado como teste de triagem, e sim para diferenciar a causa após a confirmação do diagnóstico de hiperadrenocorticismo. Após obter-se uma amostra plasmática para dosagem do cortisol, administra-se 0,1 mg/kg de dexametasona por via intravenosa. Coleta-se amostras para dosagem do cortisol 4 ou 8 horas após a administração da dexametasona. Independente da dose, a dexametasona não deve suprimir o cortisol plasmático quando a fonte do cortisol for um tumor adrenocortical. O hiperadrenocorticismo hipófise-dependente resulta da supersecreção crônica de ACTH de um tumor hipofisário, e nesse caso o ACTH pode ser suprimido pela dexametasona. A supressão é definida como uma concentração plasmática de cortisol menor que 50% da concentração basal 4 ou 8 horas após a administração ou menor que 1,4 µg/dL 4 e/ou 8 horas após a administração. No entanto, alguns cães com HDH são resistentes a supressão de dexametasona, mas o motivo ainda não foi esclarecido.

Tratamento do hiperadrenocorticismo

Tumor hipofisário: a hipofisectomia não é comumente realizada em cães. A adrenalectomia no hiperadrenocorticismo hipófise-dependente resultaria em resolução dos sinais clínicos, mas como o tratamento clínico com mitotano é relativamente fácil, o

risco da cirurgia não é justificado. Tratamento clínico com mitotano (o,p'DDD): o mitotano (Lisodren[®]) é um fármaco adrenocorticolítico que causa necrose progressiva das zonas fasciculada e reticular, poupando a zona glomerulosa e, portanto, a secreção de mineralocorticóides. Nos primeiros dias da terapia é observada a redução do apetite, da ingestão de água e da produção de urina. Nas primeiras semanas o cão aumenta a atividade, e outros sinais levam de semanas a meses para desaparecer, como abdome penduloso, e melhora na pelagem. Prognóstico: os cães com tratados com mitotano sobrevivem em média 31,4 meses.

Tumor adrenal: a remoção cirúrgica é o tratamento ideal na maioria dos casos, apesar de ser um procedimento tecnicamente difícil. No caso de cães com metástases, cães debilitados ou com donos que não permitam a cirurgia, o mitotano pode ser usado, porém os tumores adrenocorticais são mais resistentes ao efeito do fármaco, em relação ao tratamento do hiperadrenocorticismismo dependente da hipófise.

Terapia da diabetes mellitus e síndrome de Cushing concomitantes: cerca de 5-10% dos cães com síndrome de Cushing possuem diabetes mellitus, e devem ser tratados da mesma forma que cães não diabéticos com hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente. Como o hiperadrenocorticismismo causa antagonismo a insulina, a redução das concentrações circulantes de cortisol devem reduzir a necessidade de insulina.

Tratamento clínico com cetoconazol: os efeitos endócrinos do cetoconazol resultam da interação do anel imidazólico com o citocromo P-450 constituinte de vários sistemas de enzimas esteroideogênicas dos mamíferos. In vivo, a administração de baixas doses de cetoconazol levam a uma redução significativa nas concentrações de androgênio séricas; em doses mais altas, a secreção de cortisol fica suprimida. Este efeito inibidor do cetoconazol na biossíntese de esteróides levou a seu uso terapêutico no hiperadrenocorticismismo. O cetoconazol é administrado diariamente com doses crescentes até que o teste de estimulação com ACTH tenha cortisol plasmático pré e pós ACTH menores que 5 µg/dL. A remissão clínica em geral exige 30 mg/kg de cetoconazol por dia, cronicamente. A principal desvantagem é que o cetoconazol é caro, alguns cães não apresentam respostas e exige a administração duas vezes ao dia indefinidamente. O cetoconazol é usado com mais frequência para estabilizar cães antes da cirurgia.

Outras medicações para o tratamento do hiperadrenocorticismismo foram testadas, porém seus resultados não são tão bons quanto os tratamentos discutidos anteriormente, ou ainda estão sob pesquisa. O L-deprenil aumenta a concentração de dopamina,

causando regulação descendente do ACTH. A mifepristona (RU486) inibe a ligação de cortisol competitivamente na altura do receptor; o resultado é o bloqueio do efeito da retroalimentação de cortisol na secreção do ACTH, assim como o bloqueio dos efeitos sistêmicos do cortisol; há melhora em 50% dos pacientes com tumor adrenocortical, mas não nos dependentes da hipófise, porque nesse caso o excesso de ACTH e do cortisol superam o bloqueio do receptor. O trilostano, um fármaco que interfere na biossíntese da esteroidogênese adrenal inibindo competitivamente a 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase; é uma opção terapêutica para cães com HDH ou com tumor adrenocortical.

2.3. Hipoadrenocorticismo canino

O hipoadrenocorticismismo é uma doença rara no cão, causada pela produção adrenal deficiente de glicocorticóides e/ou mineralocorticóides. A hipofunção pode ser primária (também chamada doença de Addison) ou secundária, causada pela deficiência da secreção de ACTH pela hipófise.

Insuficiência adrenocortical primária (doença de Addison)

Os sinais clínicos da insuficiência adrenocortical não ocorrem até que 90% do córtex adrenal não estejam funcionais. Em cães, as causas mais comuns são um distúrbio auto-imune ou idiopático.

Insuficiência adrenocortical secundária

Ocorre devido à deficiência de ACTH (direta ou devida à secreção reduzida de CRH). Esta doença ainda não está bem descrita nos cães. As lesões na hipófise ou hipotálamo podem estar associadas com neoplasia, inflamação ou trauma. O hipoadrenocorticismismo iatrogênico pode ocorrer decorrente da superdosagem de mitotano.

Anamnese e sinais clínicos

As cadelas são mais acometidas que os machos, numa proporção de 7:3, e a maioria dos animais acometidos têm entre 2 e 7 anos de idade. Algumas raças parecem ter maior risco, como o Poodle standard, Pastor alemão, Dogue alemão, São Bernardo, Basset hound.

Os sinais clínicos são vagos, inespecíficos e compatíveis com outros distúrbios, como doenças gastrintestinais, renais e neuromusculares primárias. Os sinais clínicos

são basicamente devido à deficiência de glicocorticóide. As principais observações relatadas pelo proprietário são anorexia, letargia, vômito, diarreia, perda de peso, calafrios e fraqueza muscular grave. Os achados clínicos são inespecíficos e incluem letargia, desidratação, fraqueza, hipotermia e pulso fraco. Além disso, indivíduos com deficiência glicocorticóide possuem uma taxa de filtração glomerular reduzida e são incapazes de secretar carga hídrica, provavelmente devido à secreção aumentada do hormônio antidiurético (ADH). A compensação vascular da hipovolemia fica prejudicada e é possível colapso vascular. A deficiência de aldosterona (mineralocorticóide) resulta na perda de sódio, de cloreto e de água e no acúmulo de potássio e hidrogênio.

Achados laboratoriais

Hemograma: anemia normocítica normocrômica em 20-30% dos cães. Cerca de 20% dos cães apresenta eosinofilia absoluta, e 10% apresentam linfocitose absoluta.

Sódio e potássio: hiponatremia (83% dos cães), hipercalemia (90%) e hipocloremia (46%) são achados típicos nos animais com deficiência de aldosterona. Tais anormalidades eletrolíticas em um cão com letargia, fraqueza, anorexia, vômito e/ou diarreia poderiam indicar hipoadrenocorticism, embora não sejam específicas. A concentração do ACTH plasmático endógeno é necessária para que se possa diferenciar o hipoadrenocorticism primário sem anormalidades eletrolíticas do hipoadrenocorticism secundário.

Glicose sérica: cerca de 20% dos cães com hipoadrenocorticism estão hipoglicêmicos.

Radiografia torácica: microcardia, veia cava caudal e aorta descendente estreitadas e hipoperfusão dos campos pulmonares. A gravidade desses achados em geral correlaciona-se com o grau da hipovolemia. O megaesôfago é um achado raro.

Eletrocardiografia: pode ser usada para aumentar a suspeita de hipercalemia.

Teste para diagnóstico do hipoadrenocorticism

Teste de estimulação do ACTH: é o único meio de diagnosticar o hiperadrenocorticism. As amostras sanguíneas devem ser obtidas antes e uma hora após a administração de 0,25 mg de ACTH sintético. Na insuficiência adrenal primária, a produção reduzida de cortisol resulta na secreção aumentada do ACTH hipofisário, não havendo aumento em resposta ao ACTH exógeno. Na insuficiência adrenal

secundária decorrente da falta de ACTH, as células adrenocorticais atrofiadas são incapazes de responder a estimulação aguda com o ACTH exógeno. Em ambos a concentração do cortisol sérico de 2µg/dL ou menos confirma o diagnóstico do hipoadrenocorticismo.

Tratamento do hipoadrenocorticismo

Tratamento de emergência da insuficiência adrenocortical: a insuficiência adrenocortical aguda requer tratamento imediato, e se o diagnóstico tentativo for feito com base nas anormalidades clínicas, eletrocardiográficas ou eletrolíticas a terapia apropriada deve ser iniciada. A fluidoterapia de escolha é feita com solução de NaCl a 0,9%, resultando em redução acentuada na concentração do potássio sérico, restauração da perfusão renal e correção da acidose. O tratamento com corticóides é importante e deve ser feito com hemisuccinato de hidrocortisona ou fosfato de hidrocortisona, por via intravenosa. A hidrocortisona possui efeitos glico e mineralocorticóides.

Tratamento a longo prazo:

- Hipoadrenocorticismo primário: o tratamento por via oral é instituído após a estabilização do paciente e quando ele estiver comendo normalmente e não estiver mais vomitando. É necessária a suplementação tanto de mineralocorticóides quanto de glicocorticóides. Mineralocorticóides: a reposição pode ser feita com acetato de fludrocortisona ou pivalato de desoxicorticosterona. Glicocorticóides: apenas 50% dos cães com fludrocortisona requerem glicocorticóides adicionais. Caso necessário, pode ser feita a prednisona ou prednisolona.
- Hipoadrenocorticismo secundário: é necessária apenas reposição de glicocorticóides, devendo ser administrada prednisona ou prednisolona.

3. Referências bibliográficas

- BEHREND, E.N., KEMPPAINEN, R.J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.31, n.5, p.985-1003, 2001.
- FELDMAN, E.C. Hiperadrenocorticism. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. V.2, cap.154, p.1539-1568.
- 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.
- LONG BEACH ANIMAL HOSPITAL. Cushing's Disease: hyperadrenocorticism. Capturado em 25 jul. 2004. Online. Disponível na Internet <http://www.lbah.com/Canine/cushings.htm>
- NELSON, R.W., COUTO, C.G. Distúrbios da glândula adrenal. In: _____. (Ed.). **Medicina interna de pequenos animais**. 2ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. Cap 53, p.610-633.
- OLIVEIRA, G. Bioquímica dos Hormônios V: A Córtex da Glândula Adrenal. Capturado em 25 jul. 2004. Online. Disponível na Internet <http://www.geocities.com/bioquimicaplicada/hormone/resumohormone5.htm>
- PETERSON, M.E. Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's disease). **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v.31, n.5, p.1005-1014, 2001.
- REUSCH, C.E. Hipoadrenocorticism. In: ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. V.2, cap.155, p.1569-1580.
- 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.