

HIPERADRENOCORTICISMO ATÍPICO EM CÃO – RELATO DE CASO

ATYPICAL HYPERADRENOCORTICISM IN A DOG - CASE REPORT

Mariana Xavier Alvarães do Canto³⁴; Tatiana Didonet Lemos³⁵; Maria Eduarda Monteiro Silva²; Bethânia Ferreira Bastos²; Marcelline Santos Luz²; Denise de Mello Bobany²

RESUMO:

O Hiperadrenocorticism é uma das endocrinopatias que mais acomete os animais da espécie canina, sobretudo os idosos, e que se desenvolve tipicamente em decorrência do aumento nos níveis de cortisol no sangue, podendo ser classificado como espontâneo (Hipófise-Dependente ou Adrenal-Dependente) ou iatrogênico. O Hiperadrenocorticism Atípico ocorre quando o animal apresenta os sinais clínicos do hipercortisolismo e alterações em exames laboratoriais e de imagem que condizem com a doença, entretanto, os testes hormonais comumente utilizados para confirmar o diagnóstico apresentam níveis de cortisol dentro dos valores de referência. A forma atípica está associada ao aumento nos níveis sanguíneos de precursores do cortisol, em especial, a 17- α -hidroxiprogesterona. O presente trabalho visa relatar o caso de um animal da espécie canina, fêmea, castrada, da raça Maltês, que foi diagnosticado com Hiperadrenocorticism Atípico aos 10 anos de idade. O animal apresentava poliúria, polidipsia, polifagia, abdome abaulado, letargia, ruídos respiratórios, olhos secos e alterações dermatológicas. Nos exames laboratoriais, apresentou aumento na concentração sanguínea de fosfatase alcalina, triglicérides e colesterol, entre outras alterações encontradas no Hiperadrenocorticism. Foi realizado o Teste de Supressão com Dose Baixa de Dexametasona e o Teste de Estimulação por Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH), contudo, os resultados não foram conclusivos. O diagnóstico foi confirmado através da realização de um painel hormonal associado ao Teste de Estimulação por ACTH, evidenciando aumento sérico da 17- α -hidroxiprogesterona. No presente relato, o tratamento com trilostano com doses até quatro vezes inferiores a menor dose indicada na bula, demonstrou melhora clínica do animal.

Palavras-chave: Cushing Atípico. Canino. 17- α -hidroxiprogesterona.

ABSTRACT:

Hyperadrenocorticism is one of the endocrinopathies that most affects animals of the canine species, mostly the elderly, and that typically develops as a result of increased levels of cortisol in the blood and can be classified as spontaneous (Pituitary-Dependent or Adrenal-Dependent) or iatrogenic. Atypical Hyperadrenocorticism occurs when the animal presents clinical signs of hypercortisolism and alterations in laboratory and imaging tests that are consistent with the disease, however, hormonal tests commonly used to confirm the diagnosis present cortisol levels within reference values. The atypical form is associated with increased blood levels of cortisol precursors, especially 17- α -hydroxyprogesterone. The present paper aims to report the case of an animal of the canine species, female, castrated, of the Maltese breed, which was diagnosed with Atypical Hyperadrenocorticism at 10 years of age. The animal presented polyuria, polydipsia, polyphagia, bulging abdomen, lethargy, breathing noises, dry eyes and dermatological alterations. In laboratory tests, there was an increase in the blood concentration of alkaline phosphatase, triglycerides and cholesterol, among other changes found in Hyperadrenocorticism. The Low Dose Dexamethasone Suppression Test and the Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Stimulation Test were performed, however, the results were not conclusive. The diagnosis was confirmed by performing a hormonal panel associated with the ACTH Stimulation Test, in which an increase in the blood concentration of 17- α -hydroxyprogesterone was evidenced. In the present report, treatment with trilostane at doses up to 4 times lower than the lowest dose indicated in the package insert showed clinical improvement of the patient.

Keywords: Atypical Cushing. Canine. 17- α -hydroxyprogesterone.

³⁴ Graduada em Medicina Veterinária do UNIFESO – mariana.alvaraes@hotmail.com

³⁵ Docente do curso de graduação em Medicina Veterinária do UNIFESO – tatianalemos@unifeso.edu.br

INTRODUÇÃO:

As glândulas adrenais constituem órgãos endócrinos essenciais ao funcionamento do organismo e são divididas em duas regiões distintas: cortical e medular. Esta divisão justifica-se pelo fato de que as duas regiões diferem entre si tanto em relação às suas origens embrionárias quanto em relação às suas funções fisiológicas, pois são responsáveis pela produção de diferentes tipos de hormônios (1,2). A medula (região medular) é responsável pela produção de catecolaminas e o córtex (região cortical) é responsável pela produção de hormônios esteroides como os glicocorticoides, os mineralocorticoides e hormônios sexuais (2,3).

O Hiperadrenocorticismo (HAC), também denominado Síndrome de Cushing, é uma das endocrinopatias que mais acomete a espécie canina, sendo ainda mais notável nos cães idosos (4). Este ocorre tipicamente pelo aumento de cortisol (principal glicocorticoide endógeno) no organismo e é classificado de acordo com a sua etiologia, podendo ser iatrogênico – quando há administração prolongada ou excessiva de glicocorticoides – ou espontâneo – que pode ser subclassificada em hiperadrenocorticismo hipófise-dependente ou adrenal-dependente (5,6,7).

O Hiperadrenocorticismo Atípico (HACAT) pode ser definido como uma síndrome na qual o animal manifesta sinais clínicos de hiperadrenocorticismo e resultados de exames laboratoriais de rotina que condizem com esta enfermidade, entretanto, testes endócrinos como o Teste de Estimulação por ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e o Teste de Supressão com Dose Baixa de Dexametasona, que são comumente utilizados para confirmação do diagnóstico desta enfermidade, não apresentam anormalidades nas concentrações de cortisol, tornando o diagnóstico desafiador (4,7,8).

Apesar de haver muitos dados para estudo acerca do Hiperadrenocorticismo Canino, ainda há certa escassez de informações concretas no que concerne ao Hiperadrenocorticismo Atípico. Até o presente momento, o diagnóstico do Hiperadrenocorticismo Atípico é confirmado através do teste de estimulação por ACTH associado à dosagem de hormônios esteroides e de precursores do cortisol – cuja concentração pode ser bastante variável (6,9).

Estudos recentes apontam a 17- α -hidroxiprogesterona como sendo o principal precursor para dosagem com intuito de diagnosticar a forma atípica do hiperadrenocorticismo (6). No entanto, o papel dos precursores do cortisol no desenvolvimento desta forma de hiperadrenocorticismo e a sua fisiopatologia ainda não foram devidamente esclarecidos (10).

Por estas razões, é de grande relevância a realização de pesquisas, relatos e experimentos científicos acerca do Hiperadrenocorticismo Atípico com o objetivo de compreender melhor o motivo das manifestações clínicas estarem presentes mesmo quando os testes endócrinos confirmatórios não indicam aumento do cortisol.

OBJETIVO:

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de Hiperadrenocorticismo Atípico em animal da espécie canina e reunir informações científicas a respeito das formas típicas e atípicas desta endocrinopatia e do papel dos precursores do cortisol, fornecendo mais um objeto de estudo aos médicos veterinários e acadêmicos de Medicina Veterinária, gerando conhecimento e estabelecendo a importância da realização de investigações clínicas adequadas para obtenção de diagnóstico fidedigno e correta conduta clínica.

RELATO DE CASO:

Em uma clínica veterinária particular, em abril do ano de 2019, foi atendido um animal da espécie canina, fêmea, castrada, da raça Maltês, de 10 anos de idade e 5 kg. A tutora relatou que o animal estava bebendo muita água, urinando muito e apresentava aumento de apetite e ganho de peso. O animal fazia uso contínuo de enalapril (0,25 mg/kg, SID), pois em uma radiografia torácica realizada previamente, devido à presença de ruídos respiratórios, foi observado aumento do coração e o médico veterinário fez a prescrição sem solicitar exame cardiológico.

Posteriormente, a tutora levou a paciente para atendimento com cardiologista veterinário e, de acordo com o ecocardiograma realizado, o animal também possuía endocardiose valvar e, por isso, continuou com o uso de enalapril. Durante o exame clínico, observou-se que o paciente apresentava secreção ocular, abdômen abaulado, letargia, ruídos respiratórios e alterações dermatológicas (Figura 1) como áreas de alopecia, hipotricose, hiperemia, pústulas pelo corpo e otite bilateral. Os primeiros sinais clínicos notados pela tutora foram os sinais oculares como hiperemia e presença de secreção nos olhos (Figura 2).

Figura 1 – Animal do presente relato apresentando pele fina e ferida abdominal ulcerada



Fonte: Arquivo pessoal, 2019.

Figura 2 – Animal do presente relato apresentando secreção ocular e hiperemia e alopecia periocular



Fonte: Arquivo pessoal, 2019.

Assim, a paciente foi levada para atendimento com oftalmologista veterinário e, através do Teste de Schirmer, foi comprovado que a paciente possuía deficiência da produção lacrimal, confirmando o diagnóstico de ceratoconjuntivite seca.

Devido às manifestações clínicas apresentadas pelo animal, suspeitou-se de desordem hormonal e o oftalmologista recomendou que a paciente fosse submetida à avaliação por um endocrinologista veterinário.

Em maio de 2019, o animal foi consultado por um endocrinologista veterinário, que devido às alterações clínicas supracitadas, suspeitou de hiperadrenocorticismismo e recomendou a realização de exames laboratoriais e de imagem para confirmação da suspeita clínica. Os testes laboratoriais realizados para diagnóstico e acompanhamento foram hemogramas, análises bioquímicas, urinálise e testes endócrinos. E os exames de imagem incluíram ultrassonografia abdominal e radiografia torácica.

No dia 06 de maio de 2019, foi realizada ultrassonografia abdominal. Segundo o laudo ultrassonográfico, a vesícula urinária apresentava partículas ecogênicas sedimentadas sugestivas de cristais. Os rins apresentavam corticais hiperecogênicas, moderada redução da definição cortico-medular e pontos ecogênicos em topografia de pelve sugerindo mineralizações ou cristais. O fígado apresentava dimensões aumentadas, parênquima hiperecogênico e ecotextura grosseira – imagem sugestiva de hepatopatia esteroideal. O pâncreas apresentava ecotextura levemente grosseira e a glândula adrenal esquerda apresentava dimensões aumentadas.

No dia 15 de maio de 2019, devido à suspeita de hiperadrenocorticismismo, foi realizado o teste de supressão com dose baixa de dexametasona. Os níveis de cortisol basal e do cortisol 8 horas após administração de dexametasona encontravam-se dentro dos valores de referência.

No dia 28 de maio de 2019 foi realizado um painel hormonal (Figura 3) associado ao teste de estimulação por ACTH, pois a endocrinologista suspeitou de Hiperadrenocorticismismo Atípico (HACAT).

O exame revelou aumento da 17- α -hidroxiprogesterona confirmando, assim, o diagnóstico de HACAT.

Figura 3 – Painel hormonal, do paciente do presente relato, para avaliação de hormônios sexuais esteroides e precursores do cortisol

	Resultados	Referências
Cortisol basal (µg/dL)	1,8	0,5 – 5,5
Cortisol pós ACTH (µg/dL)	18,1	6 – 17 Hipera drenocorticismo: > 20,0 Hipoa drenocorticismo: <2,0
Androstenediona (ng/mL)	0,21	0,05 – 0,3
Androstenediona pós ACTH (ng/mL)	0,67	0,24 – 2,0
Aldosterona (ng/dL)	36,8	1,5 – 34,4
Aldosterona pós ACTH (ng/dL)	51,1	43,0 – 91,0
Estradiol (pg/mL)	5,0	Proestro: 15,0 – 50,0 Final do proestro: 50,0 – 300,0 Estro: 15,0 – 50,0 Gestação: <50,0 Fêmea castrada: <50,0 Macho: <50,0
Estradiol pós ACTH (pg/mL)	13,0	< 69,0
17-Hidroxiprogesterona (ng/mL)	2,11	Fêmea: <2,0 Macho: <1,0
17-Hidroxiprogesterona pós ACTH (ng/mL)	7,88	Fêmea: <7,0 Macho: <3,0 Fêmea castrada: <2,0 Macho castrado: <3,4
Progesterona (ng/mL)	< 0,2	Anestro/Proestro: <1,0 Fêmea castrada: <1,0 Ovulação: 4,0 – 10,0 Macho: <0,20
Progesterona pós ACTH (ng/mL)	1,59	Fêmea: <3,1 Macho: <2,3 Fêmea castrada: <1,6 Macho castrado: <2,1

Fonte: Arquivo pessoal, 2019.

A partir da confirmação do diagnóstico, foi iniciado o tratamento com trilostano manipulado (0,4 mg/kg, BID, via oral, uso contínuo) e foi requisitado à tutora que retornasse com a paciente após 30 dias para realização do teste de estimulação por ACTH – que seria aplicado 3 horas após a administração do trilostano.

No dia 06 de setembro de 2019 foi realizado um novo teste de estimulação com ACTH para dosagem de cortisol pós-estimulação e, novamente, a concentração de cortisol encontrava-se dentro dos valores de referência. A paciente retornou para consulta no dia 28 de fevereiro de 2020 e foi realizada coleta de sangue para exame bioquímico. O resultado indicou aumento da concentração sérica de fosfatase alcalina (resultado: 398,0 U/L; referência: 20,0-150,0 U/L) e de triglicérides (180,0 mg/dL; referência: 11,0-118,0).

Devido às alterações dermatológicas (áreas de alopecia, hipotricose, hiperemia, pústulas pelo corpo

e otite bilateral) apresentadas pela paciente, foi prescrito o uso contínuo e tópico de xampu medicamentoso manipulado com clorexidina 2%, aloe vera 4%, chitosan 0,5% e hidroviton 5%. Também foi prescrito o uso oral e contínuo de medicamento a base de ômega 3 (100 mg/kg, SID), o uso oral de oclacitinib ou maleato de oclacitinibe 3,6 mg manipulado (0,72 mg/kg, BID, durante 14 dias e, após este período, SID durante tempo indeterminado). E, devido ao quadro de otites recorrentes apresentado pela paciente, foi prescrito o uso de medicamento otológico à base de florfenicol, terbinafina e acetato de betametasona (1 mL/conduto auditivo afetado, em dose única, e repetir após uma semana). Ademais, foi prescrito o uso oral de S-Adenosil-Metionina (SAME; 24 mg/kg, SID, durante 30 dias). No dia 06 de março de 2020, foi feita novamente a dosagem do cortisol após estimulação por ACTH e o resultado estava dentro dos valores de referência. No período de março de 2020, a paciente estava fazendo uso oral de trilostano manipulado na dose de 0,8 mg/kg (BID)

e apresentou diarreia, por isso, a endocrinologista reduziu a dose para 0,64 mg/kg (BID).

Em 15 de abril de 2020, devido a alterações dermatológicas apresentadas, foi prescrito o uso tópico de spray manipulado com clorexidina 2% para aplicar no corpo da paciente, duas vezes ao dia, durante 21 dias.

No dia 7 de maio de 2020, a paciente retornou para consulta veterinária apresentando quadro de piodermite, por isso, foi prescrito o uso oral de omeprazol (1 mg/kg, SID, em jejum durante 30 dias), cefalexina (15 mg/kg, BID, durante 28 dias) e suplemento alimentar a base de ômega 3, ômega 6, vitaminas A e E, biotina e zinco quelatado (150 mg/kg, SID, durante 60 dias). Também foi prescrito o uso tópico de xampu manipulado com Clorexidina 3%, D pantenol 2%, Hidroviton 5% e Aloe Vera 4% para utilizar em banhos duas vezes por semana durante 3 semanas e, após este período, uma vez por semana durante 2 meses. No dia 16 de setembro de 2020, a paciente retornou ao atendimento para coleta de amostras para realização de exames de acompanhamento. O exame bioquímico indicou níveis elevados de fosfatase alcalina (resultado: 573,0 U/L; referência: 20,0-150,0 U/L), glicose (resultado: 128,0 mg/dL; referência: 60,0-120,0), ureia (resultado: 59,0 mg/dL; referência: 10,0-56,0), colesterol total (resultado: 333,0 mg/dL; referência: 125,0-270,0) e triglicerídeos (resultado: 859,0; referência: 11,0-118,0). Neste mesmo dia também foi realizado exame de urina, que indicou aspecto ligeiramente turvo, aumento de proteína urinária, incontáveis cristais de oxalato de cálcio e células descamativas e de transição. Também foi realizado hemograma que indicou linfopenia e monocitopenia absolutas, hiperproteinemia e trombocitose. Ademais, também foi feita solicitação de radiografia de traqueia e de tórax nas projeções ventrodorsal, laterolateral direita e laterolateral esquerda.

A radiografia foi realizada no dia 17 de setembro de 2020 e o laudo radiográfico indicou mineralização das cartilagens costais e osteoartrose em escapuloumerais, mediastino preenchido por conteúdo de densidade de tecidos moles (sugestivo de gordura); traqueia com trajeto deslocado para a região dorso-lateral direita em região torácica cranial e diâmetro luminal diminuído em sua porção terminal; cardiomegalia com sugestivo aumento em topografia biaxial e ventricular esquerda e sugestiva compressão de brônquio principal; diâmetro de veia cava caudal aumentado sugerindo congestão; parênquima pulmonar indicando discreto aumento de densidade padrão bronquiointerstitial de distribuição difusa

acompanhado da mineralização das paredes brônquicas – imagem radiográfica poderia estar relacionada à idade da paciente e/ou ao desenvolvimento de broncopatia; e hepatomegalia. Ainda no dia 17 de setembro de 2020, foi feita prescrição médica para uso oral de bezafibrato (5 mg/kg, SID, durante 30 dias), SAME manipulado (20 mg/kg; SID, durante 30 dias) e ácido ursodesoxicólico manipulado (10 mg/kg, SID, durante 30 dias).

No dia 29 de setembro de 2020, a paciente retornou ao atendimento veterinário para coleta de amostra de sangue para realização de exame bioquímico de acompanhamento. Este exame indicou aumento de sódio (resultado: 158,0 mEq/L; referência: 140,0-155,0). O soro estava hemolisado e discretamente lipêmico. Em 06 de outubro de 2020 foi feita uma nova ultrassonografia abdominal que indicou quantidade discreta de partículas hiperecogênicas em suspensão na bexiga (sugestivo de celularidade/cristais). Os rins apresentavam corticais hiperecogênicas e pontos hiperecogênicos, sugestivos de mineralização, em cortical e medular e pequenas estruturas anecoicas e circulares em região de córtex (sugestivas de cistos), moderada redução de definição cortico-medular e presença de estruturas hiperecogênicas em região de pelve (sugestivas de microcálculos).

De acordo com o laudo, a imagem era sugestiva de nefropatia crônica. O fígado apresentava-se aumentado e com bordos abaulados, parênquima hepático hiperecogênico e com ecotextura grosseira – imagem sugestiva de hepatopatia esteroideal. O parênquima esplênico apresentava ecotextura grosseira. O pâncreas apresentava-se pouco aumentado e com hiperecogenicidade de parênquima. E as glândulas adrenais apresentavam dimensões aumentadas – sugestivo de hiperplasia das adrenais. No dia 15 de outubro de 2020, foi prescrito, pela médica veterinária, o uso oral de ácido ursodesoxicólico manipulado (10 mg/kg, SID, durante 30 dias), suplemento alimentar com quitosana, L-arginina e chá verde (meio comprimido, SID, durante 60 dias), quebra pedra manipulado (10 mg/kg, SID, durante 35 dias) e troca de dieta para ração para pacientes com disfunções renais. A médica veterinária recomendou que fosse mantido o uso contínuo do ômega 3 e requisitou a repetição dos exames de sangue aos 25 dias de tratamento com SAME, bezafibrato e ácido ursodesoxicólico.

No dia 13 de novembro de 2020, foi realizado um novo exame bioquímico que evidenciou o aumento de fosfatase alcalina (resultado: 213,0 U/L; referência: 20,0-150,0 U/L), leve aumento de sódio (resultado: 156,0 mEq/L; referência: 140,0-155,0

mEq/L) e aumento da relação sódio:potássio (resultado: 37,14; referência: 27,0-35,0). Também foi realizado um novo hemograma que evidenciou linfopenia e monocitopenia absolutas, hiperproteinemia e trombocitose.

No dia 17 de novembro de 2020 foi feito novo teste de estimulação por ACTH para acompanhar o tratamento e ambas as concentrações de cortisol basal e de cortisol após estimulação encontravam-se dentro dos valores de referência. Neste dia, foi feito ajuste da dose de trilostano para 0,5 mg/kg (BID). A veterinária recomendou que fosse administrado junto com a alimentação e que, em caso de vômito, diarreia ou prostração, a administração fosse suspensa. Também foi recomendada a realização de outro teste de estimulação por ACTH em 30 dias.

Ao final de 2020, a paciente apresentou tosse e a tutora a levou novamente para consulta com cardiologista veterinário que optou por cessar o uso do enalapril e prescreveu o uso oral de pimobendan (0,2 mg/kg, BID, uso contínuo) e anlodipina (0,05 mg/kg, BID, uso contínuo). Atualmente, a paciente faz uso de colírio lubrificante, pimobendan (0,2 mg/kg), anlodipina (0,05 mg/kg), trilostano (0,5 mg/kg) e segue sendo submetida a testes endócrinos para dosagem de cortisol a fim de ajustar a dose do trilostano para atingir a dose ideal. Contudo, devido ao alto custo financeiro dos exames e do tratamento, o acompanhamento é feito de acordo com a disponibilidade da tutora. Após início do tratamento, foi possível observar grande melhora no quadro clínico do animal.

DISCUSSÃO:

O animal do presente relato é da espécie canina e apresentou sinais clínicos de hiperadrenocorticismo aos 10 anos de idade, fato este que está de acordo com Behrend e Kennis (4) e Nelson e Couto (7) que afirmam que esta doença ocorre, principalmente, em animais idosos ou de meia-idade. Como é descrito por Nelson e Couto (7), a idade média a ser considerada é de 10 anos, sendo semelhante com a idade do animal deste relato.

O animal deste relato é uma fêmea castrada, estando de acordo com Klein (2) que afirma que fêmeas possuem maior predisposição ao desenvolvimento desta enfermidade. Contudo, esta informação é controversa em relação ao descrito por Behrend (11) que sugere a predisposição maior de fêmeas, porém, afirma que não há provas consistentes que sustentem esta afirmação. O que foi encontrado no relato também é semelhante com os dados encontrados por Marçal (12) em seu estudo avaliando aspectos do

HAC em 122 animais dos quais 65,5% eram fêmeas e 68% das fêmeas eram castradas.

Quanto ao aspecto racial, a raça Maltês não é citada por Klein (2), Behrend (11) e Nelson e Couto (7) como sendo uma das principais raças acometidas pelo HAC. No estudo de Marçal (12), dos 122 animais acometidos pela doença, 29,5% eram caninos da raça Poodle, 17,21% eram da raça Dachshund, 11,47% eram cães sem raça definida, 6,5% eram da raça Yorkshire e a raça Maltês estava incluída – juntamente com diversas outras raças – nos 35,32% restantes. Ainda, o animal do presente relato pesava 5 kg, sendo semelhante com o encontrado no estudo de Marçal (12), no qual 60,65% dos animais possuíam peso corpóreo até 10 kg.

A cadela do presente relato apresentou poliúria, alterações dermatológicas, distensão abdominal, alterações respiratórias e letargia – manifestações estas descritas por Ramsey e Ristic (13) como sendo algumas das principais alterações evidenciadas em animais acometidos por HAC. Estas informações confrontam o que foi afirmado por Greco (9) de que os cães que desenvolvem HACAT, raramente, manifestam poliúria e polidipsia.

A cadela deste relato apresentou polifagia estando de acordo com o que declarou Behrend (11) de que este é um dos sinais que podem ser manifestado por cães com HAC. Ainda, de acordo com o que é descrito por Herrtage e Ramsey (5), o animal do presente relato apresentou ganho de peso, todavia, este fato entra em conflito com Behrend (11) que declara que, muitas vezes, a redistribuição de gordura associada à fraqueza muscular gera um aspecto de obesidade que é mal interpretado como ganho de peso.

A ceratoconjuntivite seca relatada no caso vai ao encontro do que descrevem Williams *et al.* (14) a respeito da associação entre o hiperadrenocorticismo e a disfunção na produção de lágrimas. A presença desta alteração foi comprovada através da realização do Teste de Schirmer, estando de acordo com Champagne (15) que descrevem o teste como sendo um dos meios para diagnóstico desta disfunção.

O canino descrito no presente relato possui endocardiose valvar e suspeita-se de que a doença cardíaca represente uma consequência da hipertensão arterial sistêmica causada pelo hiperadrenocorticismo, como é explicado por Frank (16), Ramsey e Ristic (13), Herrtage e Ramsey (5) e Nelson e Couto (7) que citam a hipertensão arterial como uma das complicações cardiovasculares do desenvolvimento desta enfermidade. Os exames bioquímicos realizados indicaram alterações como aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina e colesterol total estando de acordo com Ramsey e Ristic (13) que afirmam

que essas alterações podem ser observadas em cerca de 90% dos animais acometidos por HAC. Entretanto, esta informação conflita com o encontrado por Nichols e Peterson (17) que declaram que os cães que apresentam a forma atípica da doença podem não apresentar estas alterações.

Também foi evidenciada a ocorrência de hipertrigliceridemia e hiperglicemia e isso pode ser explicado por Herrtage e Ramsey (5) que afirmam que estas alterações estão envolvidas com o excesso de glicocorticoides nos animais com HAC. No paciente deste relato, a ureia apresentou-se levemente aumentada em um dos exames bioquímicos realizados, indo de encontro a Peterson (18) que declara que a concentração de ureia pode estar reduzida. Os hemogramas realizados no caso relatado neste trabalho evidenciaram alterações como linfopenia e monocitopenia absolutas, hiperproteinemia e trombocitose, estando de acordo com as alterações hematológicas encontradas em animais com HAC citadas por Ramsey e Ristic (13), Herrtage e Ramsey (5) e Nichols e Peterson (17). De acordo com o que é declarado Ramsey e Ristic (13), a urinálise realizada na paciente do presente relato indicou proteinúria que, acordando com Herrtage e Ramsey (5) pode estar associada ao quadro de hipertensão arterial. Dentre os exames de imagem realizados, foi feita ultrassonografia abdominal (US) estando de acordo com Ramsey e Ristic (13) que citam este exame como um dos principais métodos para avaliação da morfologia das glândulas adrenais.

À primeira ultrassonografia abdominal, foi evidenciado aumento da glândula adrenal esquerda e, à segunda, foi evidenciado aumento de ambas as glândulas adrenais. Segundo Ramsey e Ristic (13) o aumento bilateral destas glândulas é sugestivo de HACHD, contudo, Greco (9) afirma que animais que desenvolvem HACAT podem apresentar nódulos em uma ou em ambas as glândulas sem que a outra esteja atrofiada. Outras alterações encontradas à ultrassonografia foram alterações hepáticas sugestivas de hepatopatia esteroideal como hepatomegalia – alteração que é comumente encontrada em animais acometidos por HAC e contribui para a distensão abdominal de acordo com Ramsey e Ristic (13) e Herrtage e Ramsey (5). Também foram obtidas imagens ultrassonográficas sugestivas de cálculos urinários e de mineralizações/cristais em rins e pelve renal. Os rins apresentavam perda de definição cortico-medular e imagem sugestiva de nefropatia. O pâncreas apresentou-se aumentado e hiperecogênico. Estas alterações vão ao encontro do que afirmam Frank (16) e Nelson e Couto (7) como sendo algumas das complicações

do HAC: cálculos urinários, pielonefrites, glomerulonefropatias e pancreatite aguda. A radiografia torácica realizada no animal do presente relato, de acordo com o que declaram Ramsey e Ristic (13) e Herrtage e Ramsey (5) a respeito da utilidade deste exame, possibilitou a evidênciação de mineralização de tecidos (cartilagens costais e paredes brônquicas), hepatomegalia, cardiomegalia com compressão de brônquio principal e aumento de diâmetro da veia cava caudal (sugestivo de congestão).

O primeiro teste hormonal realizado neste caso foi o Teste de Supressão com Dose Baixa de Dexametasona (TSDBD), que não detectou a presença do Hiperadrenocorticismo. Este teste é citado por Martins e Jericó (19) como um dos testes mais utilizados para diagnóstico de Hiperadrenocorticismo e, em contradição ao que afirmam Herrtage e Ramsey (5) a respeito da eficácia deste teste para o diagnóstico de HAC, não detectou a presença de anormalidade. Este fato condiz com o que é declarado por Fowler *et al.* (20), que afirmam que o TSDBD não possui valor para diagnóstico da forma atípica do HAC. Também foi realizado o Teste de Estimulação por ACTH para tentativa de confirmação do diagnóstico, sendo este, de acordo com Martins e Jericó (19), um dos principais testes utilizados para confirmação da presença desta enfermidade. Contudo, os resultados não apresentaram anormalidades nas concentrações de cortisol, estando de acordo com Hill (8) e Nelson e Couto (7) que declaram que isso ocorre nos animais que apresentam a forma atípica da doença. Ademais, o TE-ACTH foi utilizado para acompanhamento do tratamento indo ao encontro da afirmação de Peterson (18) de que este é o teste de escolha para monitorar o tratamento com trilostano.

O diagnóstico de HACAT foi realizado através da dosagem de hormônios sexuais adrenocorticais e precursores de cortisol antes e após a realização do Teste de Estimulação por ACTH – indo ao encontro de Greco (9) que descreve este como sendo o método para diagnóstico de HACAT. O resultado indicou aumento da 17OHP, confirmando a suspeita diagnóstica, e estando de acordo com Ristic *et al.* (21) e Benitah *et al.* (22) que afirmam que a dosagem deste hormônio pode ser útil para o diagnóstico da forma atípica da doença. O resultado obtido também se apresentou em conformidade com Marco (6), que declara que o aumento da 17OHP e da progesterona são as alterações mais comumente observadas nos animais acometidos pelo HACAT. No presente relato não foi determinada a classificação etiológica da enfermidade, apesar de Greco (9) afirmar que a

forma atípica é mais comumente causada pela presença de tumores secretores adrenais.

O tratamento do animal do presente relato foi feito com trilostano e medicações de suporte de acordo com os sintomas demonstrados, estando em conformidade com Nelson e Couto (7) que declaram que o trilostano é o tratamento medicamentoso de escolha. O medicamento foi manipulado estando de acordo com a declaração de Herrtage e Ramsey (5) de que muitas vezes a manipulação da droga pode ser necessária para obtenção da dose ideal. A endocrinologista veterinária responsável pelo caso recomendou a administração oral do medicamento junto à alimentação em conformidade com Plumb (23) que declara que isto aprimora a absorção. Inicialmente o trilostano foi prescrito na dose de 0,4 mg/kg (BID) sendo esta uma dose baixa em comparação com a declaração de Plumb (23) que diz que as doses variam de 2,2 a 6,7 mg/kg. Posteriormente, a dose foi elevada para 0,8 mg/kg (BID) e a paciente apresentou diarreia – sinal descrito por Herrtage e Ramsey (5) e por Plumb (23) como um dos efeitos colaterais do uso desta droga. A dose baixa, administrada duas vezes ao dia, descrita no relato, está de acordo com Nelson e Couto (7), que afirmam que utilizar doses menores a cada 12 horas é mais vantajoso do que utilizar doses altas a cada 24 horas. Ainda, posteriormente, frente aos resultados dos exames realizados para acompanhamento e do quadro clínico apresentado pelo animal, a dose foi alterada novamente para 0,64 mg/kg (BID) e, por fim, foi feito novo ajuste da dose para 0,5 mg/kg (BID), ainda divergindo das doses descritas por Plumb (23).

A cada ajuste de dose era recomendada a realização de outro teste de estimulação por ACTH em 30 dias estando em conformidade com Plumb (23) em relação à importância do acompanhamento com este teste, contudo, em divergência em relação ao tempo para sua realização, pois, segundo Plumb (23), o teste deve ser repetido entre 10 a 14 dias após qualquer ajuste de dose.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

O Hiperadrenocorticismo é uma das endocrinopatias que mais acomete os animais da espécie canina, em especial os idosos, causando diversas alterações nos diferentes sistemas orgânicos do animal acometido. O Hiperadrenocorticismo Atípico possui diagnóstico desafiador, pois o paciente apresenta manifestações clínico-patológicas de Hiperadrenocorticismo sem que os níveis de cortisol se encontrem aumentados nos testes endócrinos comumente realizados para confirmação do diagnóstico.

Para o diagnóstico da forma atípica da doença, a dosagem de hormônios sexuais e precursores de cortisol deve ser associada ao Teste de Estimulação por ACTH. Entretanto, no Brasil, o ACTH sintético possui alto custo financeiro o que pode inviabilizar o diagnóstico e dificultar o acompanhamento dos animais acometidos na periodicidade recomendada por especialistas. A 17- α -hidroxiprogesterona é um dos principais hormônios precursores do cortisol envolvidos no Hiperadrenocorticismo Atípico. Todavia, os mecanismos pelos quais este ou outros precursores causam a sintomatologia clínica do hipercortisolismo ainda não foram devidamente elucidados. O alto custo dos exames para diagnóstico da forma atípica também dificulta o diagnóstico e o tratamento precoces.

O tratamento com trilostano demonstrou sucesso no controle da doença, no presente relato, reforçando que seu uso pode ser benéfico também nos casos atípicos. A paciente apresentou melhora clínica após início do tratamento, no entanto, necessita de medicamentos de suporte para controlar as complicações geradas pela doença. No presente relato, o tratamento com trilostano com doses até quatro vezes inferiores a menor dose indicada na bula demonstrou melhor clínica do animal.

Devido à ausência de dados concretos no que concerne à fisiopatogenia e outros aspectos da forma atípica desta endocrinopatia, é importante a realização de pesquisas científicas a fim de promover maior esclarecimento para que médicos veterinários possam realizar o diagnóstico precocemente e o tratamento adequadamente.

AGRADECIMENTOS:

Ao Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) pela infraestrutura de ensino e pelos profissionais qualificados com os quais tive oportunidade de aprender durante toda a graduação.

REFERÊNCIAS:

- Dyce KK, Sack MO, Wensing CJG. As Glândulas Endócrinas. In: Dyce KM, Sack MO, Wensing CJG. Tratado de Anatomia Veterinária. 4ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p.216-222.
- Klein BG. Glândulas Endócrinas e Suas Funções. In: Klein BG. Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária. 5ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p.374-407.
- Goff JP. Sistema Endócrino. In: Reece WO. Dukes – Fisiologia dos Animais Domésticos. 13ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.599-635.

- Behrend EM, Kennis R. Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010; 40(2):285-296.
- Herrtage ME, Ramsey IK. Hiperadrenocorticismo em Cães. In: Mooney CT, Peterson ME. *Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos.* 4ªed. São Paulo: Roca, 2015. p.254-289.
- Marco V. Hiperadrenocorticismo Canino. In: Jericó MM, Neto JPA, Kogika MM. *Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos.* 1ªed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p.1691-1703.
- Nelson RW, Couto CG. Doenças da Adrenal. In: Nelson RW, Couto CG. *Medicina Interna de Pequenos Animais.* 5ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p.824-862.
- Hill K. Primary Functioning Adrenal Tumors Producing Signs Similar to Hyperadrenocorticism Including Atypical Syndrome in Dogs. In: Rand J, Behrend EN, Gunn-Moore, D, Campbell-Ward, M. *Clinical Endocrinology of Companion Animals.* 1ªed. Ames: Wiley-Blackwell, 2013. p.65-70.
- Greco DS. Hyperadrenocorticism associated with sex steroid excess. *Clin Tech Small Anim Pract.*, 2007; 22(1):12-17.
- Frank LA, Henry GA, Whittemore JC, Enders BD, Mawby DI, Rohrbach BW. Serum cortisol concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism and atypical hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2015; 29(1):193-199.
- Behrend EN. Canine Hyperadrenocorticism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC. *Canine and Feline Endocrinology.* 4ªed. Missouri: Elsevier, 2015. p.377-451.
- Marçal M. Avaliação do Perfil Clínico, Diagnóstico e Resposta ao Tratamento Médico em Cães com Hiperadrenocorticismo: 122 Casos (2007-2016). Porto Alegre, 2017. 41f. Monografia. [Graduação em Medicina Veterinária] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017.
- Ramsey I, RISTIC J. Diagnosis of Canine Hyperadrenocorticism. *In Practice.* 2007; 29(8):446-454.
- Williams DL, Pierce V, Mellor P, Heath MF. Reduced tear production in three canine endocrinopathies. *J Small Anim Pract.*, 2007; 48(5):252-256.
- Champagne ES. Ceratoconjuntivite Seca. In: Tilley LP, Smith FWK. *Consulta Veterinária em 5 Minutos: Espécies Canina e Felina.* 5ªed. Barueri: Manole, 2015. p.199.
- Frank LA. Comparative dermatology – canine endocrine dermatoses. *Clin Dermatol.* 2006; 24(4):317-325.
- Nichols R, Peterson ME. Pesquisa de Poliúria e Polidipsia. In: Mooney CT, Peterson ME. *Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos.* 4ªed. São Paulo: Roca, 2015. p.325-334.
- Peterson ME. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2007; 22(1):2-11.
- Martins RCB, Jericó MM. Uso de baixa dose de ACTH sintético no teste de estimulação da função adrenal para o diagnóstico e controle do hiperadrenocorticismo canino: avaliação da eficácia diagnóstica. *Pesq Vet Bras.* 2017; 37(3):241-247.
- Fowler KM, Frank LA, Morandi F, Whittemore JC. Extended low-dose dexamethasone suppression test for diagnosis of atypical Cushing's syndrome in dogs. *Domest Anim Endocrinol.* 2017; 60:25-30.
- Ristic JM, Ramsey IK, Heath FM, Evans HJ, Herrtage, ME. The use of 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2002; 16(4):433-439.
- Benitah N, Feldman EC, Kass PH, Nelson RW. Evaluation of serum 17-hydroxyprogesterone concentration after administration of ACTH in dogs with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc.* 2005; 227(7):1095-1101.
- Plumb DC. *Plumb's Veterinary Drug Handbook.* 9ªed. Winsconsin: Wiley-Blackwell, 2018. p.1180-1182.