

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO, DIAGNÓSTICO E RESPOSTA AO  
TRATAMENTO MÉDICO EM CÃES COM HIPERADRENOCORTICISMO:  
122 CASOS (2007-2016)**

**PORTO ALEGRE**

**2017/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO, DIAGNÓSTICO E RESPOSTA AO  
TRATAMENTO MÉDICO EM CÃES COM HIPERADRENOCORTICISMO:**

**122 CASOS (2007-2016)**

**Autora: Maielli Marçal**

**Trabalho apresentado à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial  
para obtenção da graduação em  
Medicina Veterinária.**

**Orientador: Alan Gomes Pöppel**

**PORTO ALEGRE**

**2017/1**

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACTH: Hormônio Adrenocorticotrópico

HAC: Hiperadrenocorticismo

CRH: Hormônio liberador de corticotropina

HDP: Hiperadrenocorticismo dependente de pituitária

SRD: Sem raça definida

TA: Tumor adrenal

TSpBDD: Teste de supressão por baixa dose de dexametasona

3 $\beta$ -HSD: 3 beta hidroxisteroide desidrogenase isomerase

17-OH-P: 17 hidroxiprogesterona

## RESUMO

Devido à contínua evolução da medicina veterinária em termos de diagnóstico e, tratamento, bem como o maior antropomorfismo dos animais domésticos por parte dos tutores, vem sendo gerado maiores cuidados e atenção perante alterações clínicas observadas pelos mesmos. Entre as endocrinopatias que acometem cães, a mais prevalente delas é o hiperadrenocorticismo, responsável por 37% das síndromes de cães, da qual afeta vários sistemas, podendo vir a comprometer a qualidade de vida do animal, se não for diagnosticada e tratada a tempo. As queixas mais comuns relatadas pelos proprietários no primeiro atendimento geralmente são poliúria, polidipsia, poligafia, abdômen abaulado, alopecia bilateral, fraqueza muscular e letargia. Algumas raças possuem maior frequência do aparecimento da doença, bem como determinadas faixas de idade. Através de uma anamnese minuciosa, e olhar clínico para as evidências apresentadas ao exame físico, foi possível direcionar esses pacientes a testes de eleição, buscando o diagnóstico da doença, e com isso, a escolha e início do tratamento adequado, o mais rápido possível. O objetivo deste trabalho foi de traçar o perfil dos pacientes acometidos pela doença, considerando sua fisiopatogenia, idade dos animais, sexo, status gonadal, raça, porte, relevância dos testes diagnósticos de eleição considerando suas sensibilidades e especificidades, o ponto de corte dos valores de referência para controle e diagnóstico, relacionando também a precisão desses resultados quando a origem da doença se deu por tumor adrenal ou hipofisário, bem como o sucesso do tratamento por cada um dos fármacos de eleição. Esses dados foram obtidos através da análise das fichas de cada um dos cães, onde foram coletadas as datas da primeira consulta, data do diagnóstico, tratamento empregado bem como a troca de medicação ao longo do tempo. O sucesso do tratamento foi avaliado através de entrevistas por telefone com cada um dos tutores, que relataram uma evolução positiva ou um mal controle da doença, de acordo com sinais clínicos como poliúria, polidipsia, polifagia, tamanho abdominal, melhora do aspecto da pelagem e maior disposição dos seus animais. Através da coleta de todas essas informações, foi possível obter os resultados que serão apresentados neste trabalho e concluir que novos pontos de corte devem ser considerados para valores de referência dos testes de eleição, bem como, de que o uso do mitotano é mais seguro do que se acredita pela resposta ao tratamento, e acima de tudo, que a expectativa de vida dos cães a partir do diagnóstico, se mostrou maior que os dados encontrados na literatura.

## ***ABSTRACT***

Given the continuous evolution of veterinary medicine in terms of diagnosis and treatment, as well as a higher anthropomorphism of companion animals by their tutors, there have been growing care and attention towards clinical alteration observed by them. Hyperadrenocorticism is the prevailing endocrinopathy among dogs, responsible for 37% of the syndromes, which affects several systems and may compromise the animal's quality of life if not diagnosed and treated in time. The most common complaints reported by owners at the first appointment are polyuria, polydipsia, polyphagia, swollen abdomen, billateral alopecia, muscle fatigue and lethargy. In some breeds the disease appears more often, as well as in certain ages. Through a detailed anamnesis and a clinical look for the evidences shown at the physical examination, it was possible to forward this patient to selection tests, seeking the diagnosis of the disease and thus the choice for the correct treatment as soon as possible. The objective of this paper was to profile the patients affected by the disease, considering their physiopathogenesis, age, gender, gonadal status, breed, size, relevance of diagnose selection tests considering their sensitivities and specificities, reference values cutoff for control and diagnosis, taking into consideration the precision of these results when the origin of the disease was due to pituitary or adrenal tumor, as well as the success of the treatment by each of the selection drugs. This data was obtained through analysis of each dog's records, where one could find information such as the date of the first appointment, date of the diagnosis, applied treatment and changes in medication throughout time. Success of the treatment was evaluated through telephone interviews with each of the tutors, who reported either positive or negative evolution, according to them, of the control of the disease, based on the improvement or worsening of the clinical signs. Through gathering of this information, it was possible to obtain the results that will be presented in this paper and to conclude that new cutoffs must be considered for reference values in selection tests, as well as the use of mitotane being safer than believed considering the response to treatment observed in this study, and above all that, based in diagnoses, life expectancy in dogs appeared to be higher than that found in literature.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
<b>4.1</b>	<b>Frequência de hiperadrenocorticismo por sexo.....</b>	<b>22</b>
<b>4.2</b>	<b>Frequência da distribuição racial dos cães diagnosticados com HAC.....</b>	<b>22</b>
<b>4.3</b>	<b>Distribuição de hiperadrenocorticismo por porte dos cães.....</b>	<b>23</b>
<b>4.4</b>	<b>Média de idade dos animais ao momento do diagnóstico.....</b>	<b>24</b>
<b>4.5</b>	<b>Testes diagnósticos: Sensibilidade do Teste de Supressão por baixa dose de Dexametasona para o diagnóstico.....</b>	<b>26</b>
<b>4.6</b>	<b>Tratamento Trilostano X Mitotano.....</b>	<b>27</b>
<b>4.7</b>	<b>Origens do Hiperadrenocorticismo.....</b>	<b>28</b>
<b>4.8</b>	<b>Origem HAC X Tratamento.....</b>	<b>29</b>
<b>4.9</b>	<b>Controle da doença de acordo com a resposta ao tratamento.....</b>	<b>31</b>
<b>4.10</b>	<b>Sobrevida dos pacientes.....</b>	<b>33</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>34</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>39</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>40</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A "Síndrome de Cushing" foi descrita pela primeira vez pelo doutor Harvey Cushing, em 1932, e é um termo genérico que se refere à constelação de anormalidades clínicas e químicas resultantes da exposição crônica a concentrações excessivas de glicocorticóides (i.e., Hiperadrenocorticismismo [HAC]) (FELDMAN, 2015). Especificamente, o termo "doença de Cushing" é aplicado aos casos em que o hipercortisolismo ocorre secundário a excessiva secreção inadequada de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH, corticotropina) pela glândula pituitária (i.e. HAC pituitário-dependente [HPD]) (FELDMAN, 2015). Além do HPD, a classificação clássica de HAC inclui outras formas da doença, sendo a secreção autônoma de cortisol por um carcinoma ou adenoma adrenocortical a segunda mais comum depois da forma pituitária. Há também a forma chamada "atípica" da doença, onde este conceito é fruto da não confirmação do diagnóstico por meio da mensuração de cortisol nos testes TSBDD e TEA, e para sua documentação pode-se recorrer a mensuração de outros hormônios corticosteroides após estimulação por ACTH. Além destas origens naturais da doença, o quadro iatrogênico é resultado da administração exógena de glicocorticóides. A realização deste trabalho deu-se devido à importância e elevada incidência desta enfermidade, tendo como objetivo revisar a fisiopatologia do HAC em cães, bem como caracterizar o perfil de uma população afetada na região metropolitana de Porto Alegre, quanto aos sinais clínicos, sensibilidade dos testes de eleição para diagnóstico e controle, bem como a escolha e resposta para cada tratamento realizado.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O hiperadrenocorticismo pituitário-dependente (HPD) é uma doença de animais de meia-idade a mais velhos, embora ocorra em cães tão jovens quanto um ano. Nos cães parece haver predileção sexual em fêmeas. Ocorre em todas as raças de cães com possivelmente maior predileção por raças pequenas como dachshunds e poodles miniatura (NELSON e COUTO, 2011). Nos gatos a doença é rara (RIJNBERCK E KOOISTRA, 2010). Cães com HAC são expostos a mais cortisol em uma base diária que os animais saudáveis, resultando nos sinais clínicos que são devidos aos efeitos da exposição crônicos ao cortisol (FELDMAN, 2015). Nos casos de HPD, a retroalimentação negativa do cortisol sobre a secreção do ACTH de um adenoma pituitário é relativamente ineficaz (FELDMAN, 2015). Se o mecanismo de retroalimentação da secreção de ACTH pelos glicocorticóides funcionasse normalmente, o HPD não evoluiria (FELDMAN, 2015). Em contra-partida, 15 a 20% dos casos espontâneos de hiperadrenocorticismo são causados por tumor adrenal (TA) (PETERSON, 2012). Tumores adrenocorticais funcionais podem ser adenomas ou adenocarcinomas, sendo difícil a distinção histológica a menos que haja invasão ou metastase, sendo que carcinomas adrenocorticais normalmente são mais invasivos, hemorrágicos e necróticos (PETERSON, 2012).

Um tumor funcional da pituitária, secretor de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), é encontrado em aproximadamente 85% dos cães com HDP (COUTO, 2012). Os adenomas das células corticotrópicas da pars distalis e pars intermedia são o tipo mais comum de tumor clínico relatado. A maioria desses tumores pituitários são microadenomas (<10mm de diâmetro). No entanto, eles geralmente crescem lentamente e não podem produzir sinais neurológicos (PETERSON, 2012). Frente a falta de disponibilidade de exames de neuroimagem, riscos no procedimento anestésico, e custo elevado, a enorme maioria dos pacientes no presente estudo não tem o diagnóstico final da presença de micro ou macroadenoma hipofisário. Os tumores adrenocorticais primários, tanto adenomas quanto carcinomas, desenvolvem-se de forma autônoma. Secretam cortisol excessivamente, independentemente do controle pituitário e de maneira episódica e aleatória (FELDMAN, 2012). Os TA bilaterais podem ocorrer em cães, mas são raros. O TA não funcional ou TA que causa hiperadrenocorticismo em uma glândula, e o feocromocitoma na glândula contralateral são as causas mais comuns de massas



adrenais bilaterais nos caninos (COUTO, 2011). Devido ao feedback negativo pelo cortisol ou seus intermediários, que podem possuir atividade de glicocorticóides, concentrações de ACTH circulantes são suprimidas juntamente com outros peptídeos. Com baixas concentrações sistêmicas de ACTH, o córtex adrenal contralateral e as células normais levam a atrofia da glândula (FELDMAN, 2012). Essa atrofia cria assimetria no tamanho das glândulas adrenais, que pode ser identificada pela ultrassonografia abdominal. Os tumores adrenais são tipicamente não responsivos á manipulação do eixo hipotalâmico- pituitário com glicocorticóides como a dexametasona (NELSON E COUTO, 2010). Neste estudo, 12 (9,83%) cães foram diagnosticados com HAC secundário a TA, proporção pouco menor do relatado na literatura, de cerca de 15 a 20% dos casos originados a partir desta patogenia.

## **2.1 Fisiopatogenia e epidemiologia**

HAC é uma doença que acomete cães de meia-idade a cães mais velhos. A grande maioria ( $\geq 89\%$ ) de cães com HPD e aqueles com TA funcionais são maiores de 6 anos de idade (FELDMAN, 2015). Mais de 75% dos cães com HPD têm mais de 9 anos de idade, e a idade média é de 8,6 a 11,7 anos. Cães com TA tendem a ser mais velhos, com uma média de 11,3 anos (PETERSON, 2012). Uma predisposição de gênero não é comprovada, mas uma predisposição por fêmeas pode existir (FELDMAN, 2015). Cadelas são mais acometidas por TA. Em um estudo 60 – 65% dos cães com TA eram fêmeas (PETERSON, 2012). Qualquer raça pode ser acometida por HAC, contudo, raças como Poodle, Daschunds, Yorkshire, Jack Russel, Staffordshire Bull Terriers apresentam grande risco de desenvolver HPD (PETERSON, 2012). Em cães normais, a secreção de ACTH é episódica. Em cães com HPD, tipicamente, tanto a frequência quanto a amplitude das ondas secretoras de ACTH são aumentadas. A secreção crônica de ACTH impulsiona o excesso de secreção de cortisol e, eventualmente, a hiperplasia adrenocortical (FELDMAN, 2015). Os cães com HAC são expostos a mais cortisol diariamente do que animais saudáveis, resultando nos sinais clínicos de HAC que são devidos aos efeitos do cortisol. A inibição de feedback de ACTH segregada de um adenoma hipofisário por níveis fisiológicos ou excessivos de glicocorticóides é

relativamente ineficaz. Se a inibição de feedback da secreção de ACTH por glicocorticóides funcionasse normalmente, o HPD não evoluiria (FELDMAN, 2015).

A produção excessiva de ACTH pode, nas adrenais, estimular o aumento não só de glicocorticóides, mas também de hormônios sexuais. Em recentes estudos (RISTIC, 2002; CHAPMAN, 2003; BEHREND, 2005), as concentrações dos hormônios sexuais foram utilizadas como parâmetros para verificar a função da glândula adrenal em animais com suspeita de hiperadrenocorticismo, sugerindo-se que altas concentrações séricas de 17 – OH-P seria a causa do denominado HAC atípico ou oculto.

Os tumores adrenocorticais primários, tanto adenomas quanto carcinomas, desenvolvem-se de forma autônoma. Secretam cortisol excessivamente, independentemente do controle pituitário e de maneira episódica e aleatória (FELDMAN, 2012). Os TA bilaterais podem ocorrer em cães, mas são raros. O TA não funcional ou TA que causa hiperadrenocorticismo em uma glândula, e o feocromocitoma na glândula contralateral são as causas mais comuns de massas adrenais bilaterais nos caninos (COUTO, 2011). Devido ao feedback negativo pelo cortisol ou seus intermediários, que podem possuir atividade de glicocorticóides, concentrações de ACTH circulantes são suprimidas juntamente com outros peptídeos. Com baixas concentrações sistêmicas de ACTH, o córtex adrenal contralateral e as células normais levam a atrofia da glândula (FELDMAN, 2012). Essa atrofia cria assimetria no tamanho das glândulas adrenais, que pode ser identificada pela ultrassonografia abdominal. Os tumores adrenais são tipicamente não responsivos à manipulação do eixo hipotalâmico- pituitário com glicocorticóides como a dexametasona (NELSON E COUTO, 2010). Neste estudo, 12 (9,83%) cães foram diagnosticados com HAC secundário a TA, proporção pouco menor do relatado na literatura, de cerca de 15 a 20% dos casos originados a partir desta patogenia.

Existem duas teorias principais sobre a patogênese dos tumores da hipófise: O excesso de estimulação por secreção hipotalâmica de hormônio regulador de corticotropina (CRH), que leva à hiperplasia corticotrófica e a uma mutação somática de células hiperplásicas, levando a formação de adenoma (ou seja, a teoria policlonal); e somática da mutação de um único corticotrófico que leva à expansão clonal (ou seja, a teoria monoclonal) (FELDMAN, 2012). Além disso, seria difícil para um distúrbio hipotalâmico explicar tumores que surgem tanto na pars distalis como na pars intermedia,

porque a regulação dos dois lobos é diferente. As concentrações de CRH do líquido cefalorraquidiano são significativamente menores em cães com PDH do que em cães saudáveis (FELDMAN, 2012). Além disso, aproximadamente 77% dos cães com PDH não apresentam recorrência após a hipofisectomia; o crescimento do tumor deveria ser comum se o problema subjacente fosse hipotalâmico porque a hipófise continuaria sendo estimulada (FELDMAN, 2012).

## **2.2 Achados clínicos**

Cães mais velhos e de raças pequenas estão mais predispostos ao HAC espontâneo. A poliúria e a / polidipsia são os sinais mais comumente observados (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). Polidipsia e poliúria são observados em quase todos os casos. A polidipsia quase sempre não é detectável em cães quando o consumo de água excede 100 ml / kg / dia (PETERSON, 2012). Polifagia, ganho de peso, distensão abdominal, ofegação, fraqueza e / ou letargia podem ocorrer. O HAC também está associado a um aumento de peso em muitos casos, apesar de uma perda simultânea de massa muscular. O aumento de peso é em parte devido à polifagia, mas mesmo os cães alimentados com rações de manutenção normais podem ganhar força se desenvolverem HAC. Isso pode ser porque o cortisol diminui a necessidade de energia de manutenção e a taxa metabólica global devido ao seu efeito na tolerância ao exercício (PETERSON, 2012). Um “abdômen em barril” é muito comum no HAC, e a distensão abdominal está associada à redistribuição da gordura no abdômen, ao aumento do fígado e à fraqueza dos músculos abdominais, que tornam a palpação do abdômen pendular mais fácil (PETERSON, 2012). As alterações dermatológicas freqüentemente existem, incluindo alopecia, hiperpigmentação, comedos e pioderma. (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). A hiperpigmentação cutânea pode ser difusa ou focal pois histologicamente, o aumento do número de melanócitos encontra-se no estrato córneo, na epiderme basal e nos tecidos dérmicos. A fisiopatologia não é entendida e a secreção de um precursor de polipeptídeo regulador de melanina produzido na hipófise, poderia contribuir para a hiperpigmentação em cães com HPD. No entanto, como a hiperpigmentação ocorre também em cães com AT, a secreção pituitária não é a única causa (FELDMAN, 2015). A pele, sobre o abdômen, torna-se magra e inelástica devido à atrofia dos tecidos conjuntivos dérmicos. A cicatrização de feridas é extraordinariamente lenta,

presumivelmente por causa da proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno (PETERSON, 2012). A alopecia bilateral simétrica ocorre por causa do efeito inibitório do cortisol na fase anágena do ciclo do pêlo. O pêlo restante é falho e seco porque está na fase telógena do ciclo. A alopecia não é pruriginosa e afeta principalmente flancos, abdômen ventral e tórax, períneo e pescoço (PETERSON, 2012). O HAC iatrogênico pode ocorrer em qualquer cão e os sinais clínicos são idênticos à doença espontânea (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013).

### **2.3 Diagnóstico**

Deve-se realizar uma avaliação completa em qualquer cão com suspeita de HAC, que deve incluir hemograma completo, painel bioquímico sérico, urinálise com cultura bacteriana e ultrassonografia abdominal. Os casos pituitário-dependentes são candidatos ainda a imagens de tomografia computadorizada ou ressonância magnética para avaliação da hipófise. O diagnóstico de HAC pode ser difícil e exigir muitas etapas. Testes específicos devem ser realizados em cães com sinais clínicos apropriados e anomalias laboratoriais compatíveis com a doença (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). O diagnóstico de HAC depende da demonstração do aumento da produção de cortisol, ou diminuição da sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao feedback negativo de glicocorticoides (FELDMAN, 2012). Os testes de triagem rotineiramente utilizados incluem o TEA e o TSBDD. Nenhum teste tem precisão diagnóstica de 100% e todos podem ter resultados falso-positivos e resultados falso-negativos. Em alguns casos, mais de um teste deve ser feito para confirmar ou descartar um diagnóstico de HAC. Os valores preditivos positivos e negativos dependem da prevalência da doença (FELDMAN, 2012). Deve-se enfatizar que a decisão de tratar um cão para HAC nunca deve basear-se unicamente em resultados laboratoriais. Se um cão não possui sinais clínicos, o tratamento não é recomendado. (PETERSON, 2012). Não existem características bioquímicas clínicas ou rotineiras que ajudem a distinguir cachorros com adenomas adrenais funcionais daqueles com carcinomas adrenais. Da mesma forma, é impossível distinguir entre a presença de TA ou HPD baseado somente nos sinais clínicos. As opções de teste de laboratório para diferenciação incluem o TSBDD e a mensuração

da concentração de ACTH endógeno. Em alguns casos, o TSBDD pode fornecer a diferenciação, bem como o diagnóstico. Os exames de imagem também pode ser realizada para distinguir HPD e TA. Tal como acontece com os testes de triagem, nenhum teste é 100% exato (FELDMAN, 2015).

### 2.3.1 Hemograma

O leucograma pode evidenciar um padrão de estresse por corticoides, incluindo uma contagem elevada de leucócitos com neutrofilia, monocitose, linfopenia e/ou eosinopenia. Aproximadamente 80% dos cães com HAC têm eosinopenia e linfopenia. Achados menos comuns incluem trombocitose e eritrocitose leve (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). A linfopenia é provavelmente o resultado de linfocitose esteróide e eosinopenia resulta do seqüestro de medula óssea de eosinófilos (PETERSON, 2012). Uma neutrofilia leve a moderada e uma monocitose, podem ser encontradas e acredita-se que resultam da diminuição da marginalização capilar e da diapedese associada ao excesso de glicocorticóides (PETERSON, 2012).

### 2.3.2 Bioquímica sanguínea

A atividade sérica da fosfatase alcalina está aumentada em aproximadamente 90% dos casos de HAC em cães. Seu aumento é comumente de 4 a 40x o intervalo superior de referência, e talvez, seja o teste bioquímico mais sensível para hiperadrenocorticismismo (PETERSON, 2012). A concentração de colesterol e triglicerídeos estão comumente aumentados porque os glicocorticoides estimulam a lipólise (PETERSON, 2012). Os glicocorticóides antagonizam os efeitos da insulina, levando ao aumento da gliconeogênese hepática e à diminuição da utilização de glicose periférica. Assim, cães com HAC podem ter hiperglicemia leve e as concentrações de insulina podem ser elevadas. A ligação dos receptores de insulina dos eritrócitos é diminuída em cães com HAC, mas pode ser a causa ou efeito da hiperinsulinemia. Logo, uma pequena porcentagem de cães com HAC manifestam diabetes mellitus (FELDMAN, 2015). A hipofosfatemia ocorre em aproximadamente um terço dos cães com HAC, potencialmente por um aumento induzido por glicocorticóides na excreção urinária de fosfato (FELDMAN, 2015).

### 2.3.3 Urinálise

A anormalidade de urinálise mais freqüente em cães com HAC é a urina diluída (densidade urinária normal  $<1,020$ ). Uma grande porcentagem de cães com HAC tem um valor em uma amostra de urina obtida aleatoriamente menor de 1,015. Os cachorros com HAC podem concentrar sua urina em algum grau se privado de água. Deve também notar-se que uma única amostra de urina com baixa gravidade específica não provará, por si só, a presença de poliúria / polidipsia (FELDMAN, 2015). A proteinúria também está presente na maioria dos casos, e devido aos efeitos imunossupressores da hipercortisolemia pode estar presente também hematuria e a bacteriúria (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013).

### 2.3.4 Diagnóstico por imagem

O diagnóstico de HAC não pode ser feito baseado somente em imagem e além disso, encontrar uma adrenal de tamanho normal em uma ultrassonografia não descarta a possibilidade de HAC. Da mesma forma, a documentação de uma adrenal mineralizada em uma radiografia não confirma um quadro de HAC. Nas radiografias a mineralização brônquica pode ser vista em radiografias torácicas e dão subsídio a um diagnóstico de HAC. Além disso, outras alterações associadas ao HAC que podem ser observadas em radiografias abdominais, incluem hepatomegalia, abdômen abaulado, mineralização de estruturas; como a pelve renal, pele (calcinose cutânea), aorta abdominal e outros vasos (FELDMAN, 2015). A ultra-sonografia tem mais aplicação como ferramenta diferenciadora do que a radiografia porque as duas glândulas adrenais são rotineiramente visualizadas, tumores adrenais calcificados ou não podem ser detectados, e a hiperplasia adrenal bilateral pode ser documentada (FELDMAN, 2015). A ultrasonografia abdominal é utilizada para avaliar o tamanho e a forma das adrenais e para procurar por anormalidades adicionais no abdômen (PETERSON, 2012). Segundo um estudo do Professor Doutor Alan Poppl, as dimensões adrenais e pontos de corte para classificação da glândula como HIPERPLÁSICA são: cães  $< 10$  kg: a partir de 0,55 – 0,6 cm; cães 10-30 kg: a partir de 0,68 – 0,74 cm; cães  $> 30$  kg: a partir de 0,74 – 0,8 cm (BENCHEKROUN, CHOI and SOUSBLY, 2010). Valores dentro do intervalo limite, considerar: “compatível com hiperplasia”. Na presença de assimetria de adrenais, com

suspeita de TA, o critério para classificar a glândula contra-lateral com atrofia é: em cães: < 0,5 cm. As glândulas adrenais de cães com HPD são semelhantes, mas não iguais, no tamanho e forma; devem ter bordas lisas, não irregulares; podem exceder 2 cm na largura máxima; podem ter um polo caudal ou cranial bulboso; e não invadem tecidos adjacentes (PETERSON, 2012). O tumor adrenal é identificado tipicamente como uma massa na adrenal. O tamanho é bastante variável, medindo de 1,5 cm a mais de 8 cm de largura máxima. Massas adrenais pequenas frequentemente mantêm um contorno liso, e podem distorcer somente uma porção da glândula adrenal; um ou ambos os polos da glândula adrenal, podem ainda parecer normais (PETERSON, 2012). Com massas adrenais grandes (maiores que 3cm de largura máxima), a glândula adrenal geralmente torna-se distorcida e irreconhecível, seu contorno torna-se irregular, podendo ocorrer compressão e/ou invasão dos vasos sanguíneos e órgãos adjacentes. Essas alterações sugerem carcinoma adrenocortical (PETERSON, 2012). Com tomografia computadorizada padrão, os tumores da hipófise, se observados, são tipicamente localizados na célula túrcica que se estendem dorsalmente e lateralmente ao longo da base do cérebro. Se a hipofisectomia estiver sendo considerada, a maior sensibilidade com a tomografia computadorizada dinâmica para a detecção de uma massa pituitária de qualquer tamanho é útil para garantir o tratamento correto (FELDMAN, 2015).

### 2.3.5 Testes diagnósticos

O Teste de Supressão por Baixa dose de Dexametasona (TSBDD) é mais confiável que o teste de estimulação por ACTH para confirmação do HAC, por ser confirmatório do diagnóstico para maioria dos casos de TA, e 90 a 95% dos casos de HPD (PETERSON, 2012). Ocasionalmente ocorrem falsos negativos, devido aos valores de referência atuais estarem defasados, e/ou falsos positivos em casos de exposição a estresse durante o teste, ou teste realizado em pacientes com outras doenças graves (PETERSON, 2012). O TSBDD é mais afetado por variáveis que o teste de estimulação por ACTH, levando 8 horas para completar e não fornece informações de pré tratamento que possam ser usadas para justificar os efeitos do mitotano ou trilostano (PETERSON, 2012). O TSBDD avalia a sensibilidade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal ao feedback negativo dos glicocorticóides (FELDMAN, 2015). Além disso, a dexametasona pode

ser metabolizada mais rapidamente em cães com HAC do que em cães saudáveis (FELLDMAN, 2015). No cão normal, doses relativamente baixas de dexametasona administradas intravenosamente podem inibir a secreção de ACTH pela pituitária, causando declínio prolongado na concentração de cortisol circulante. A pituitária anormal dos cães com HPD é de alguma forma resistente a ação da retroalimentação negativa de dexametasona, assim como a depuração metabólica da dexametasona pode estar anormalmente acelerada (NELSON E COUTO, 2006). Uma concentração de cortisol pós-ACTH de acima de 200 ng/mL é compatível com hiperadrenocorticismo em cães. Cães e gatos com hiperadrenocorticismo iatrogênico apresentam uma resposta baixa ou nula à administração de ACTH (BIRCHARD E SHERDING, 2003). Duas grandes vantagens do TSBDD são que a sensibilidade para o diagnóstico de HAC é alta e o teste diferencia entre HPD e TA em aproximadamente 40% dos cães com HAC. É considerado seguro mesmo que exista um único relatório de um cão que teve uma reação anafilática fatal à dexametasona. As desvantagens são possuir uma especificidade menor e requerer 8 horas para ser concluído (FELLDMAN, 2015). A administração baixa de uma dose de dexametasona a um cão com HDP causa supressão variável da concentração plasmática de cortisol; entretanto essa supressão não ocorre mais após 8h da administração comparada a cães normais. Já em tumor adrenal, a secreção funciona independentemente do controle de ACTH, e a dexametasona não interfere na concentração sérica de cortisol (NELSON E COUTO, 2006). 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 ( $< 5 \mu\text{g/dl}$ ) (NELSON e COUTO, 2006).

O teste de estimulação pelo ACTH (TEA) avalia a reserva adrenocortical, isto é, o padrão-ouro para o diagnóstico de HAC iatrogênico, e é o único teste recomendado para monitorar a resposta à terapia para HAC (FELLDMAN, 2015). Mais de 50% dos cães com TA e 85% dos cães HPD são identificados nesse teste (PETERSON, 2012). No que diz respeito ao seu uso como teste de triagem/diagnóstico para HAC, as vantagens é que o teste é seguro, simples e rápido, e as principais desvantagens são o custo do ACTH, e uma menor sensibilidade quando comparado ao TSBDD, especialmente para cães com tumor adrenal (FELDMAN, 2015). O ACTH é administrado por via intravenosa e o



sangue é coletado imediatamente antes e aos 60 minutos após a injeção para a medição do cortisol plasmático (RIJNBERCK E KOOISTRA, 2010). É feita administração de 250ug de ACTH sintético em cães com mais de 5kg e somente 150ug em cães com menos de 5kg (PETERSON, 2012) O alto custo sugeriu a reavaliação da dose para 5 µg/kg que foi considerado suficiente para a estimulação adrenocortical máxima (RIJNBERCK E KOOISTRA, 2010). Os valores de referência para o pico de concentração do cortisol sérico pós ACTH é 5 a 15 µg/dL. Concentrações de cortisol pós ACTH maiores que 15 µg/dL são sugestivas de hiperadrenocorticismo (NELSON e COUTO, 2010). A mensuração da concentração de ACTH endógeno proporciona uma discriminação confiável entre HPD e TA, estando em concentrações elevadas no primeiro, e suprimidas no segundo (NELSON e COUTO, 2010). O diagnóstico de HAC não deve ser excluído com base em uma resposta normal ao ACTH se os sinais clínicos forem compatíveis com a doença. É essencial usar valores absolutos para as concentrações de cortisol plasmático pré e pós ACTH, em vez de uma proporção ou aumento percentual acima da linha de base (FELDMAN, 2015). Independentemente do valor do cortisol pré, um diagnóstico de hiperadrenocorticismo pode ser confirmado demonstrando uma concentração de cortisol pós-ACTH > 220ng/ml em cães com sinais clínicos compatíveis e outras evidências de doença não adrenal concomitante (FELDMAN, 2015). Em circunstâncias raras, um cão com tumor adrenal exibira uma resposta mínima do cortisol ao ACTH; entretanto, seus valores plasmáticos de cortisol pré e pós administração do ACTH estarão dentro ou acima da variação de referência (NELSON E COUTO, 2006). Importante reforçar que o consenso de diagnóstico em HAC estimula cada laboratório a criar seus próprios valores de referência.

Ainda é possível a aplicação de outros testes diagnósticos como o teste de supressão por alta dose de dexametasona e avaliar a relação cortisol:creatinina urinária.

## **2.4 Tratamento**

As opções de tratamento variam com a forma da doença. Diferenciar entre HPD e TA é fundamental antes de escolher a terapia (FELDMAN, 2015). Para o tratamento do HPD as principais opções médicas são trilostano e mitotano, sendo que para humanos, o tratamento de eleição é a hipofisectomia. Em alguns centros no mundo a hipofisectomia

vem sendo aplicada com sucesso em cães. Drogas que atuam na hipófise como ácido retinóico e seleginina tendem a ser menos eficazes (FELDMAN, 2015). Em casos de TA, o tratamento de escolha é adrenalectomia, precedido de estabilização com uso de trilostano (FELDMAN, 2015). A adrenalectomia, no entanto, nem sempre é possível, por inúmeras razões (FELDMAN, 2015). É uma técnica difícil, com complicações comuns, e mortalidade relatada variável, podendo exceder 25% (FELDMAN, 2015). Atualmente a taxa de sucesso no tratamento cirúrgico de TA melhorou bastante. Sendo assim, a adrenalectomia deve ser realizada por cirurgiões experientes, e em hospital com unidade de tratamento intensivo (FELDMAN, 2015). O tratamento médico oferece uma alternativa viável para cães idosos ou com risco maior de serem submetidos a anestesia, cães com lesões metastáticas documentadas ou com trombose venosa extensa (FELDMAN, 2015). Do mesmo modo, cães que tenham lesão metastática no fígado, níveis baixos de antritrombina III, ou que estejam debilitados devido a manifestações clínicas da HAC (FELDMAN, 2015). No geral, a terapia deve ser selecionada com base na forma do HAC e também baseada na experiência do veterinário, sendo que trilostano e mitotano são eficazes no controle a longo prazo de pacientes com TA que não serão submetidos a adrenalectomia (FELDMAN, 2015).

#### 2.4.1 Trilostano

Trilostano é um esteróide sintético com habilidade de controlar a produção de cortisol por inibição competitiva 3-beta hidroxisteroide desidrogenase isomerase (3 $\beta$ -HSD), uma enzima essencial na esteroidogênese, incluindo cortisol e aldosterona. (RAMSEY, 2009). O trilostano atinge as concentrações máximas no sangue após 1,5-2 h da sua administração e as concentrações retornam para níveis iniciais após 10-18 h (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). A duração da supressão do cortisol é variável, mas na maioria dos cães, concentrações de cortisol permanecem suprimidas menos de 13 h (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). Recomenda-se que o trilostano seja administrado com alimentos para aumentar a absorção (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). Não é recomendado em cães com doença hepática primária ou doença renal crônica (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). O protocolo de tratamento recomendando pelo fabricante é de 3-6 mg / kg SID (PETERSON, 2009). Os ajustes devem ser feitos com base em sinais clínicos, resultados de exames de sangue de rotina e

teste de estimulação de ACTH (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). É muito possível que a eficácia de uma dosagem diária baixa duas vezes ao dia, seja mais eficaz do que uma dosagem diária única no controle das complicações da síndrome de Cushing.. Devemos usar uma combinação da resposta clínica do cão e os resultados do teste de estimulação de ACTH para monitorar os cães no tratamento com trilostano. Em um estudo, se buscou três objetivos de terapia, que incluía: Uma concentração de cortisol sérica pós-ACTH  $\leq 5,5 \mu\text{g} / \text{dl}$  (3-4 horas após a dose da manhã); uma gravidade específica da urina  $> 1,020$ ; e uma satisfação do proprietário na melhoria do cão. (CHAPMAN e KELLY, 2004). Neste trabalho recomendou-se que os cães que continuassem sintomáticos com uma estimulação pós-ACTH de concentração sérica de cortisol  $> 5,5 \mu\text{g} / \text{dl}$  deveriam ter a dose diária de trilostano aumentada. Com o uso do trilostano, torna-se cada vez mais claro que não queremos que os valores de cortisol baixem muito, pois isso pode indicar necrose adrenal precoce ou leve. Em contraste com o protocolo utilizado neste estudo relatado, recomendou-se a interrupção do medicamento em todos os cães que desenvolvam valores de cortisol após estímulo com ACTH inferiores a  $2,0 \mu\text{g} / \text{dl}$  e repetindo o teste de estimulação de ACTH em 1 a 2 semanas nos cães (FELDMAN e KASS, 2012).

#### 2.4.2 Mitotano

O Mitotano age destruindo as células que secretam os glicocorticóides do córtex adrenal, sendo as zonas fasciculada e reticulada, seu alvo (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). A zona glomerulosa, produtora de aldosterona, é relativamente poupada, mas pode ser destruída também (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). As vantagens de usar mitotano se dão pela sua alta eficácia, especialmente em casos de HPD, eficácia como quimioterapia nos casos de TA, e a capacidade de monitorar a terapia por TEA periódicos para acessar a reserva funcional das adrenais (FELDMAN, 2015). As desvantagens são relativamente altas pois as taxas de efeitos adversos e os efeitos adrenocorticolíticos podem não ser reversíveis (FELDMAN, 2015).

Sua administração se dá em duas fases de tratamento: indução, que consiste na administração diária do medicamento, idealmente BID e manutenção, em que o medicamento é administrado semanalmente; sendo a dose geralmente dividida em duas a três doses ao longo de uma semana; (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). A dose é

administrada oralmente a uma taxa de 50 mg/kg /dia (PETERSON, 2012) na indução e em média 50 mg/kg/semana durante a manutenção. Deve ser administrado com alimentos, pois é uma droga solúvel em gordura e sua absorção é fraca quando administrado oralmente a animais em jejum (PETERSON, 2012). A terapia em fase de indução deve ser continuada até que o cão demonstre qualquer sinal de redução do apetite em relação ao apetite que estava antes de iniciar a medicação. Cães não polifágicos podem ser monitorados pela ingestão hídrica, interrompendo a medicação frente a uma ingestão de água de um cão polidipsico reduzir para 60 mL/kg/dia. Qualquer documentação de anorexia, êmese, diarreia ou apatia e prostração são indicativos de que o paciente tomou medicação por mais tempo que o necessário e que potencialmente se encontra em crise addisoniana (PETERSON, 2012). No final do período de indução, é ideal que o cortisol basal esteja dentro do intervalo normal (1 a 4 ug / dL ou 25 a 125nmol / L). Uma vez já no protocolo de manutenção, o teste de estimulação de ACTH deve ser realizado 1 mês após a troca de dosagem da indução para manutenção. E durante essa fase de manutenção, o teste de estimulação de ACTH, perfil bioquímico e urinálise e urina devem ser realizados nesses cães a cada 3 a 6 meses (NYSSA, 2007).

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS:**

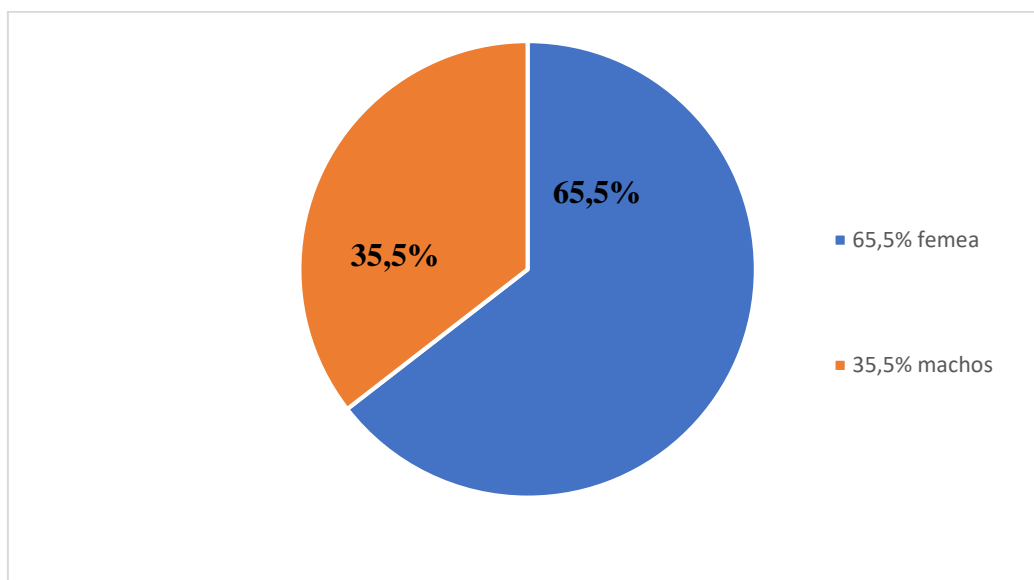
Foi realizada uma análise retrospectiva de dados de pacientes diagnosticados com HAC em Serviços de endocrinologia veterinária atuantes na região metropolitana de Porto Alegre. Os prontuários consultados incluíram pacientes atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS, bem como prontuários de pacientes atendidos em um Serviço particular (PetEndocrine), no período entre o ano de 2007 até 2016. Ao todo foram avaliados 122 prontuários de pacientes diagnosticados com HAC. Foram analisados os resultados disponíveis de exames bioquímicos, exames de imagem, resultados de testes endócrinos (TSBDD e TEA), e com isso, fazendo comparação entre resultados dos primeiros e mais recentes testes, e análise minuciosa de todas as anamneses disponíveis de cada paciente, avaliando evolução do quadro, ajustes do tratamento e aparecimento de outras patologias concomitantes à síndrome, data da primeira consulta, data ao diagnóstico, sexo, distribuição por idade, porte, distribuição racial, origem do hiperadrenocorticismismo, porcentagem de cães tratados com trilostano e mitotano, troca da medicação ao longo do tratamento quando houve, e qual tratamento foi o de escolha de acordo com a origem do HAC. Todos os dados de interesse coletados foram colocados em planilhas no Excel e posteriormente analisados para realização de procedimentos estatísticos exploratórios descritivos. Os tutores foram ainda contatados por telefone para avaliação da sobrevida dos pacientes, e questionamento do grau de controle obtido com o tratamento na opinião dos tutores, sendo atribuído um escore de um a três (1 mal controle, 2 controle regular e 3 bom controle), baseado na melhora clínica apresentada pelos pacientes. Para análise de sobrevida, os dados foram expressos em meses entre diagnóstico e óbito (óbitos), ou diagnóstico e data da ligação telefônica (censurados) no caso dos pacientes ainda vivos. Os dados foram analisados no programa Prisma GraphPad 6.0 para geração de gráfico Kaplan-Maier de análise de sobrevida. À partir disso teve início uma metodologia bibliográfica com objetivo de correlacionar os dados coletados com informações científicas já existentes.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Frequência de hiperadrenocorticismismo por sexo.

De um total de 122 pacientes analisados neste trabalho, 80 eram fêmeas (65,5%, sendo destas, 68% castradas) e 44 eram machos (35,5%, sendo destes, 78% castrados). A Figura 1 representa a distribuição de pacientes por sexo.

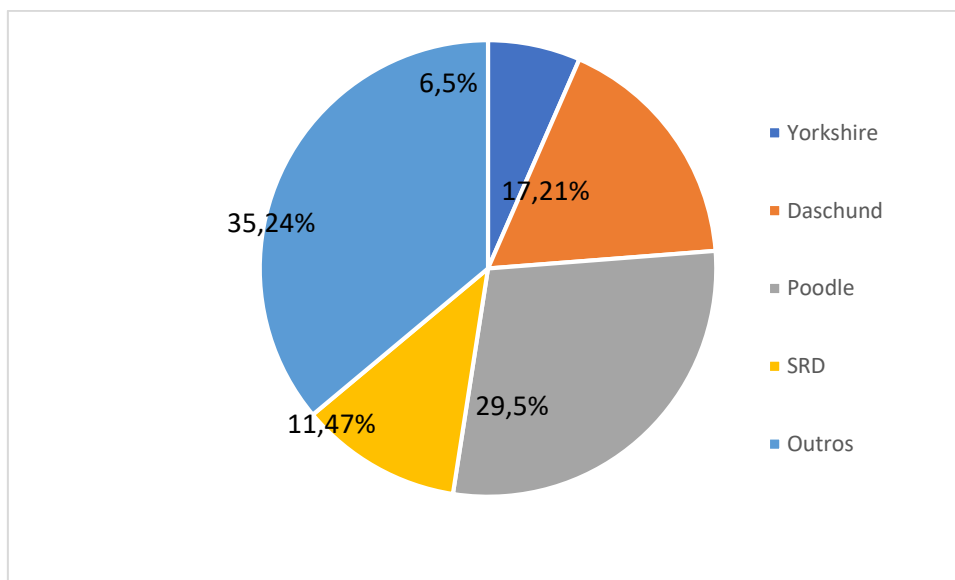
Figura 1: Frequência de hiperadrenocorticismismo por sexo.



### 4.2 Frequência da distribuição racial dos cães diagnosticados com HAC.

Dos 122 cães com HAC avaliados neste estudo, 35 (29,5%) eram Poodles, 21 (17,21%) Dachshunds, 14 (11,47%) não possuíam raça definida (SRD), e oito (6,5%) eram da raça Yorkshire. Os demais pertenciam a raças como Pincher (sete), Schnauzer (sete) Lhasa Apso (seis), Shitzu (seis) Bichon Frisé (cinco), Labrador (quatro), Beagle (três), Maltês (três) Cocker (dois), Bulldog Frances (um), Scottish Terrier (um), Dogo Argentino (um) e American (um). A figura 2 abaixo, representa a porcentagem das raças acometidas mais prevalentes.

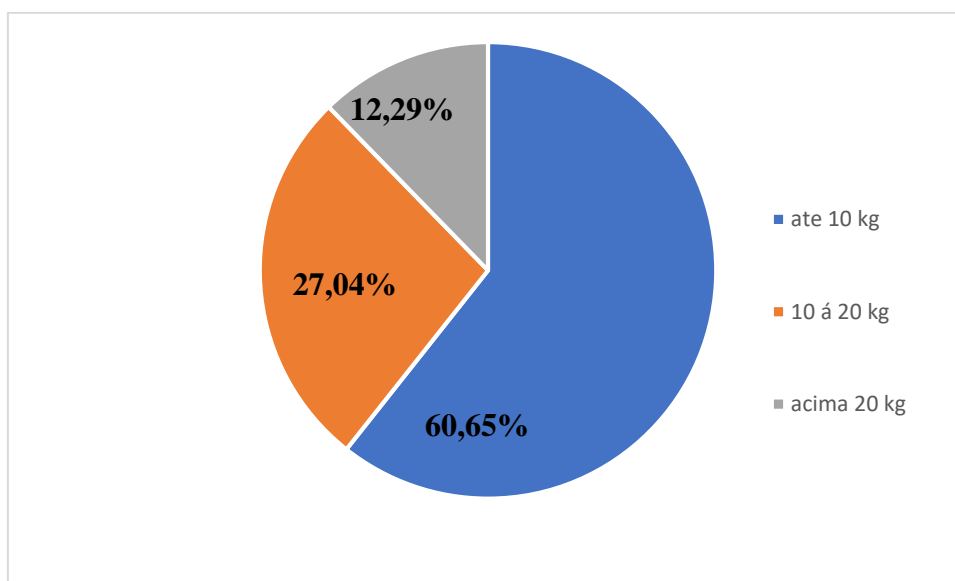
Figura 2: Frequência da distribuição racial dos cães diagnosticados com HAC



#### 4.3 Distribuição de hiperadrenocorticismo por porte dos cães.

Foram estabelecidas faixas de distribuição do tamanho dos cães de acordo com seus respectivos pesos em quilogramas. Cães menores de 10kg foram considerados de pequeno porte, cães entre 10 e 20kg médio porte, e cães acima de 20kg como de porte grande. Abaixo o gráfico demonstra as porcentagens de cães que foram classificados de acordo com cada escala de porte.

Figura 3: Distribuição de hiperadrenocorticismo dividido por faixa de peso dos cães.

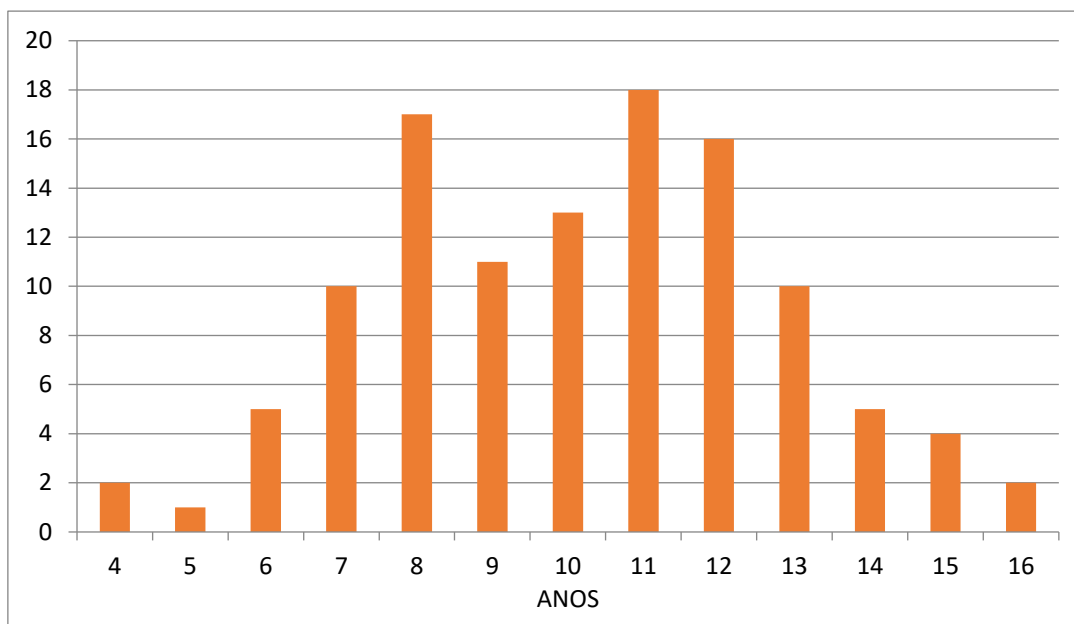


#### **4.4 Média de idade dos animais ao momento do diagnóstico.**

Dos 122 cães analisados neste trabalho, a média de idade ao diagnóstico foi 10,18 anos, com desvio padrão de 2,558. A Figura 4 apresenta o histograma de distribuição da idade dos pacientes no teste.

Figura 4: Histograma de distribuição de idade dos animais em anos no momento do diagnóstico.





#### **4.5 Testes diagnósticos: Sensibilidade do Teste de Supressão por baixa dose de Dexametasona para o diagnóstico.**

Dos 122 cães analisados, 81 deles realizaram o TSBDD para diagnóstico. Deste total de pacientes, 11,95% fizeram o TEA para confirmar o diagnóstico que não havia sido confirmado no TSBDD. Os resultados dos TSBDD foram avaliados frente a dois pontos de corte para confirmar o diagnóstico, em virtude de atualmente a literatura recomendar adoção de pontos de corte mais baixos em relação ao tradicional pontod e corte de 14 ng/mL. Quando avaliada a sensibilidade do TSBDD frente ao ponto de corte de 14 ng/mL, sessenta e três (71,11%) cães dos 81 tratados para HAC neste trabalho que realizaram o TSBDD para diagnóstico confirmaram o diagnóstico. Comparando com um ponto de corte mais rigoroso de 8 ng/mL, 69 (81,17%) dos 81 cães tratados para HAC e que realizaram o TSBDD apresentaram valores maiores que 8ng/ml. As figuras 5 e 6 representam os percentuais de sensibilidade (verdadeiros positivos) e de falsos negativos frente a cada ponto de corte (14 ou 8 ng/mL).

Figura 5: Distribuição de verdadeiros positivos (sensibilidade) e falsos negativos no TSBDD com ponto de corte em 14ng/ml.

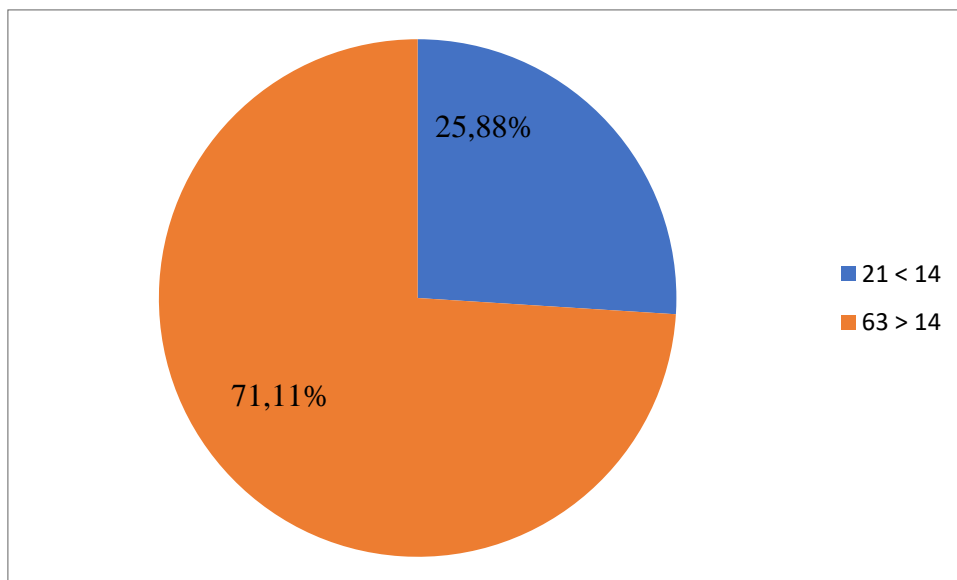
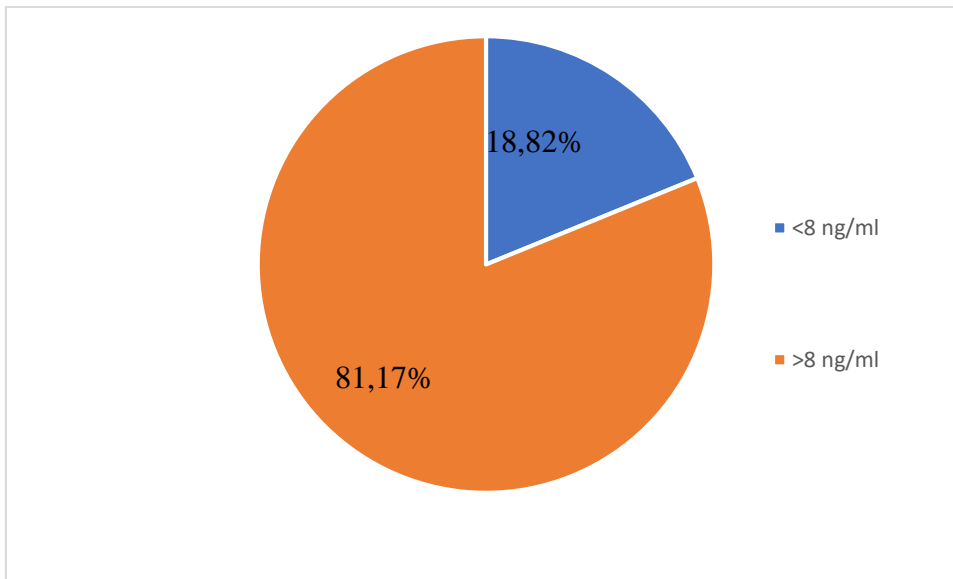


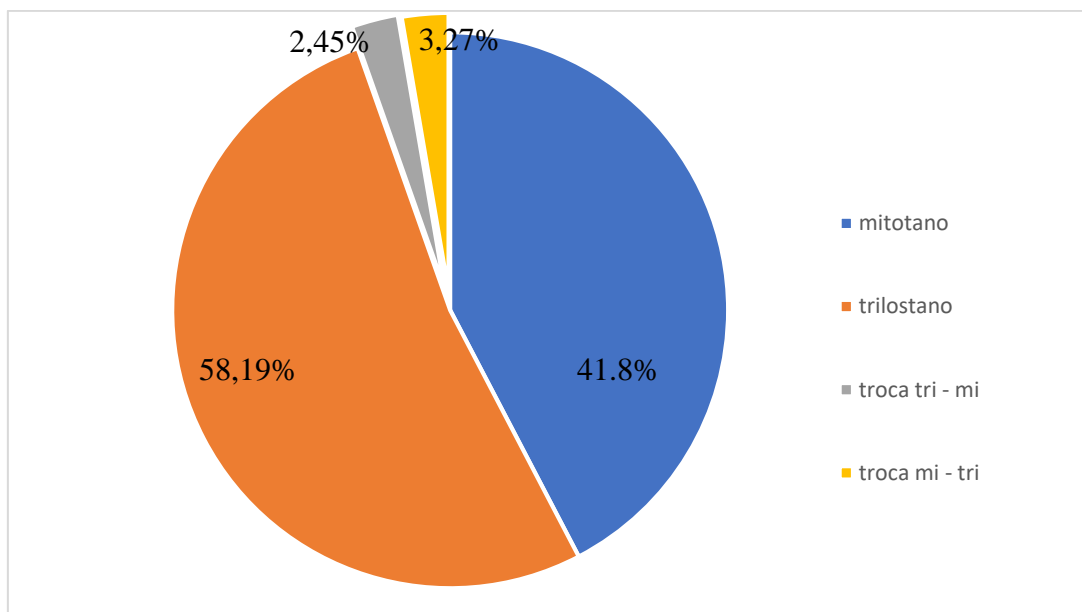
Figura 6: Distribuição de verdadeiros positivos (sensibilidade) e falsos negativos no TSBDD com ponto de corte em 8ng/ml.



#### 4.6 Tratamento Trilostano X Mitotano

Dos 122 cães diagnosticados com HAC que foram submetidos ao tratamento, 71 (58,19%) foram tratados com Trilostano e 51 (41,8%) com Mitotano. Ao longo do tempo de tratamento, quatro pacientes (3,27%) trocaram o tratamento com Mitotano por Trilostano, ao passo que três (2,45%) trocaram o tratamento com Trilostano por Mitotano. Dos 7 cães que trocaram o tratamento ao longo da terapia, apenas 1 tinha origem por tumor adrenal, os outros 6 tinham origem hipofisária. Nas figuras 7, o consta o gráfico de porcentagem dos pacientes que foram tratados com Mitotano e com Trilostano, bem como os que trocaram o tratamento entre essas duas medicações ao longo do tempo.

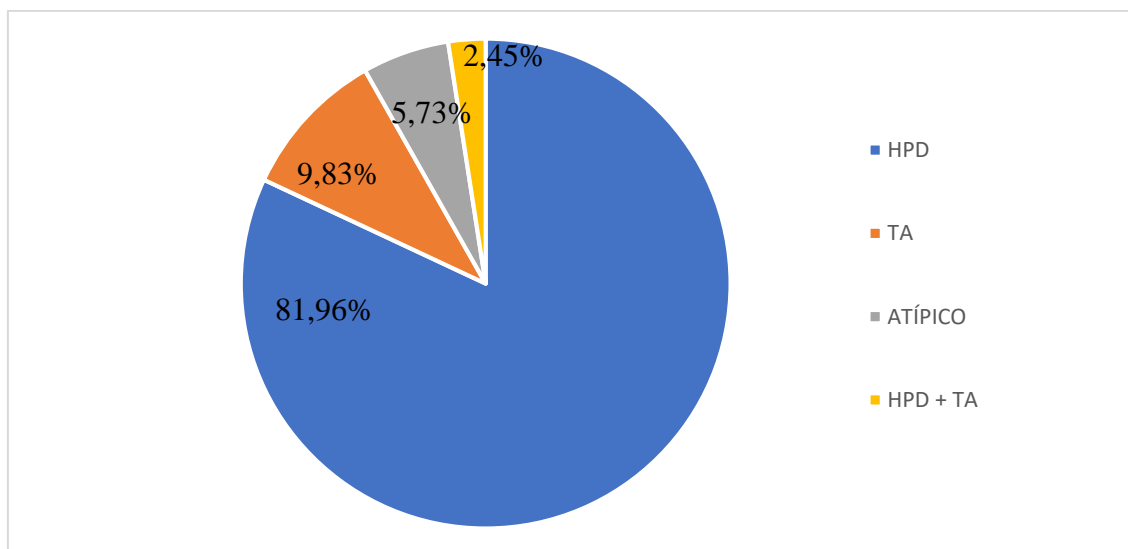
Figura 7: Porcentagem de cães tratados com Trilostano e Mitotano, e aqueles que durante o tratamento trocaram de medicação por ausência de resposta ou efeito colateral da medicação anterior.



#### 4.7 Origens do Hiperadrenocorticismo.

Para avaliação da origem do HAC nos pacientes estudados no presente trabalho, foram compilados dados de ultrassonografias abdominais, resultados no TSBDD e tomografia computadorizada quando disponível. Dos 122 cães diagnosticados com Cushing, 101 (81,96%) foram de origem hipofisária, 12 (9,83%) de origem por Tumor Adrenal, sendo que três (2,45%) estavam acometidos por tumores adrenais e hipofisários. Seis pacientes (5,73%) foram considerados como HAC atípicos. Destes casos atípicos, três eram fêmeas, e dessas, duas eram castradas. Dos três machos, dois deles eram castrados. A figura 8 identifica a porcentagem de quantos cães foram acometidos por hiperadrenocorticismo dependente de pituitária, dependente de tumor adrenal, os casos atípicos e os casos dos quais as duas fisiopatogênias foram identificadas (HDP + TA).

Figura 8: Origens do hiperadrenocorticismo de acordo com a fisiopatogenia desencadeadora da doença.



HPD: hiperadrenocorticismo pituitário-dependente, TA: tumor adrenocortical.

#### 4.8 Origem HAC X Tratamento

Dos 101 cães com Cushing de origem hipofisária, 43 foram tratados com Trilostano e 38 tratados com Mitotano. Dos 12 cães com Tumor Adrenal, 5 foram tratados com Mitotano e 4 com Trilostano. Dos 6 cães diagnosticados com hiperadrenocorticismo atípico, 3 foram tratados com Mitotano e 3 com Trilostano. Apenas 7 cães desenvolveram hipoadrenocorticismo em resposta ao tratamento, sendo 5 deles tratados com Trilostano e 2 com Mitotano. Desses, apenas 1 tinha origem por tumor adrenal e era tratado com Mitotano, os demais eram de origem hipofisária. As figuras 9 e 10 representam as porcentagens de cada um dos tratamentos empregados em cada forma de origem da doença.

Figura 9: Cães diagnosticados com HDP que foram tratados com Trilostano e os tratados com Mitotano, em números.

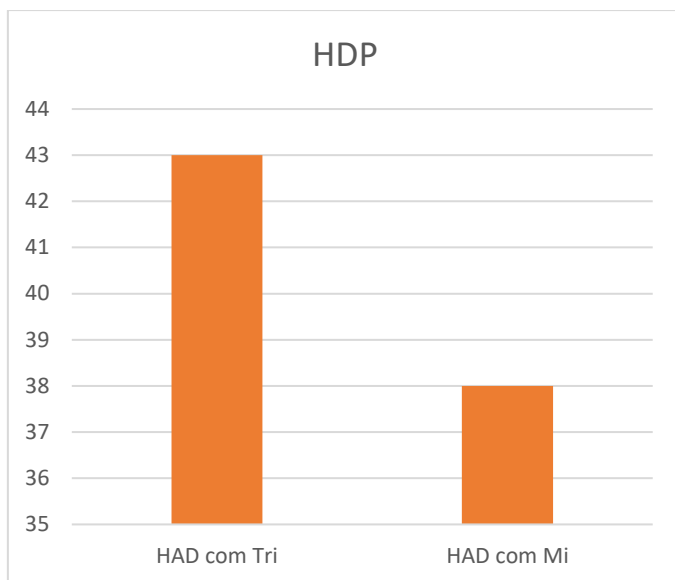
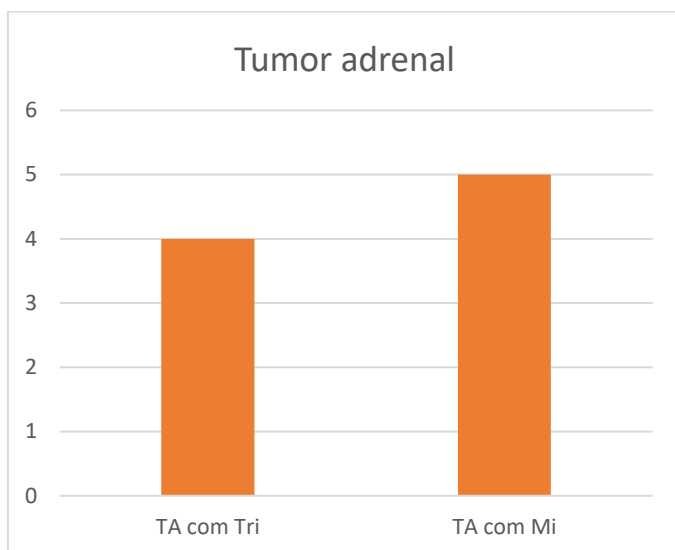


Figura 10: Cães diagnosticados com TA que foram tratados com Trilostano e os tratados com Mitotano, em números.



#### 4.9 Controle da doença de acordo com a resposta ao tratamento

Foram criados 3 escores (1- mal controle, 2 - controle razoável e 3 – bom controle) para avaliar o controle da doença e resposta ao tratamento, levando em consideração os sinais clínicos dos cães, como poliúria, polidipsia, polifagia, disposição para atividades, aspecto da pelagem e tamanho do abdômen. De acordo com o relato dos proprietários foi possível estimar as porcentagens para cada escore. Dos cães que faziam uso do Trilostano, 47 (66,2%) deles obtiveram um bom controle ao longo da doença, 15 (21,12%) controle moderado e nove (12,6%) um mal controle, segundos os proprietários. Dos cães que fizeram uso do Mitotano, 37 (72,54%) apresentaram bom controle ao longo da doença, oito (15,7%) controle moderado, e seis (11,7%) apresentaram controle ruim. As figuras 11 e 12 apresentam as porcentagens do grau de controle apresentado com o uso de cada um dos tratamentos ao longo do tempo

Figura 11: Distribuição do grau de controle da doença na opinião dos proprietários dos cães que faziam tratamento com Trilostano.

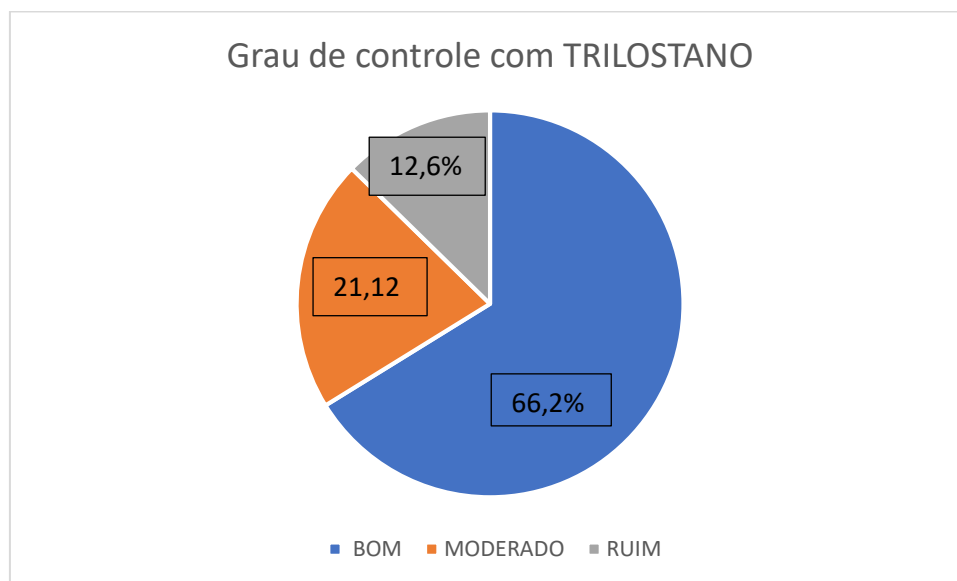
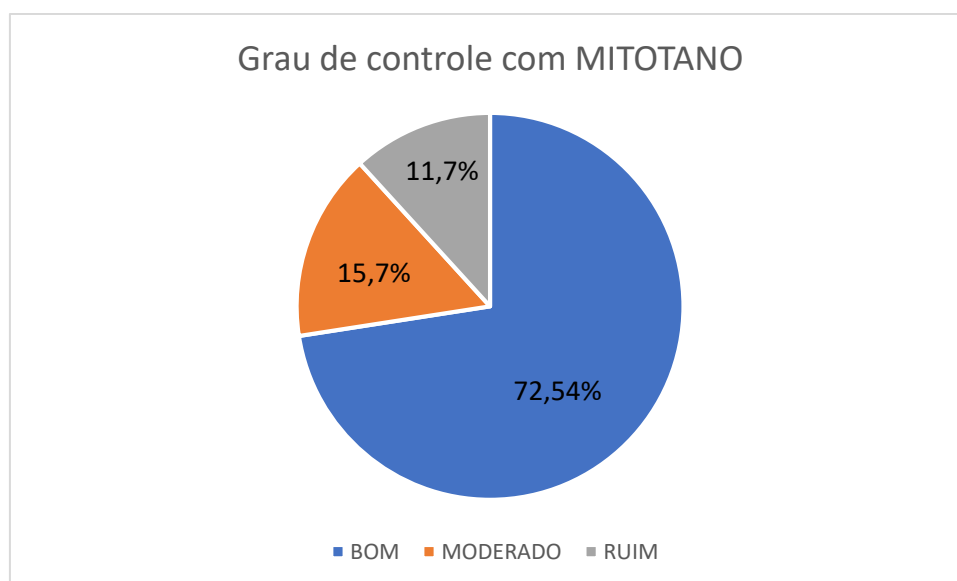


Figura 12: Distribuição do grau de controle da doença na opinião dos proprietários dos cães que faziam tratamento com Mitotano.

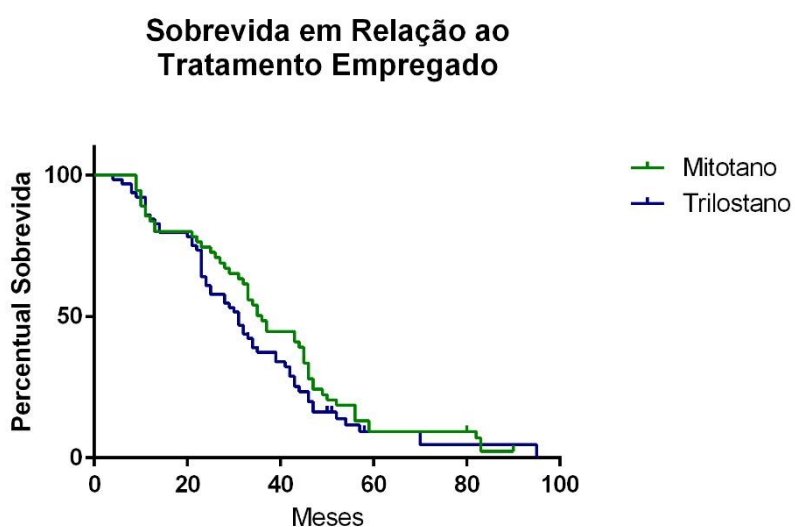




#### 4.10 Sobrevida dos pacientes

Após contato telefônico com os tutores, foi possível investigar quantos pacientes estavam vivos, e com isto estimar a sobrevida média dos mesmos após o diagnóstico. A Figura 13 apresenta o gráfico Kaplan-Maier de sobrevida dos pacientes em resposta ao tratamento com mitotano x tratamento com trilostano. A mediana de sobrevida dos pacientes tratados com mitotano foi de 36 meses e dos tratados com trilostano foi de 31 meses. No entanto, não houve diferença significativa ( $P = 0,16$ ) entre a sobrevida em ambos grupos em virtude da opção terapêutica escolhida.

Figura 13: Gráfico Kaplan-Maier de sobrevida dos pacientes tratados com mitotano ou trilostano.



## 5. DISCUSSÃO

A idade média ao diagnóstico é entre 9 e 11 anos, e quase todos os cães com HAC têm mais de 6 anos (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). Cães com HAC causados pelo funcionamento de TA tendem a ser mais velhos do que aqueles com PDH (FELDMAN, 2012). Em um estudo, 92,5% dos 41 cães com TAs tinham 9 anos de idade ou mais (idade média  $11,1 \pm 2,3$  anos e  $11,4 \pm 2,1$  anos para cães com carcinoma e adenoma adrenal, respectivamente) em comparação com 77% de 44 cães com PDH (idade média de  $10,4 \pm 3,2$  anos) (FELDMAN, 2012). Nos cães analisados nesse estudo, a média de idade ao diagnóstico foi de 10,18 anos de idade com desvio padrão de 2,558 e não foram observadas diferenças de idade em relação a origem do HAC.

Não há predileção sexual em cães com PDH, embora 60-65% de cães com TA em uma série de casos fossem do sexo feminino, uma predileção sexual não foi comprovada (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). Em outro estudo, não foi detectada diferença significativa entre a distribuição sexual de cães com HAC e a população em geral; No entanto, apenas 53% dos cães com HAC eram do sexo feminino. Em contraste, as fêmeas não são a maioria em todos os estudos (FELDMAN, 2015). Neste estudo, 65,5% dos cães diagnosticados, eram fêmeas. Citar o nosso artigo da Acta que mostrou também maior prevalência da doença entre fêmeas.

No geral, o HAC ocorre igualmente em cães de raça pura e mestiços. Embora numerosas raças sejam comumente mencionadas para estarem em risco aumentado, uma predisposição estatística foi comprovada apenas para Poodles, Boxers e Dachshunds (FELDMAN, 2012). Várias raças de terrier, especialmente Boston Terriers, Beagles e cães de pastor alemão são freqüentemente mencionadas em estudos; PDH e ATs foram diagnosticados em praticamente todas as raças (FELDMAN, 2012). Como foi possível observar neste trabalho, 29,5% dos cães pertenciam a raça Poodle, 17,21% a raça Dachshund, e 11,47% eram SRD. O PDH tende a ocorrer em cães menores; aproximadamente 75% dos cães com PDH pesam <20 kg. Em contraste, quase 50% dos cães com TA pesam > 20 kg (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). No presente trabalho, não foi observado diferencial de porte nos cães com TA.

O teste de estimulação por ACTH identifica o distúrbio, mas não distingue se o hiperadrenocorticismismo espontâneo é de origem adrenal ou hipofisária (NELSON e COUTO, 2006). A sensibilidade do teste de estimulação de ACTH para HAC canino em geral varia de 57% a 95%. Para cães com HAC devido a TA, a sensibilidade é de 57% a 63%; Para cães com HPD é de 80% a 83%. No presente estudo, observou-se que os pacientes que confirmaram o diagnóstico de HAC baseado no TSBDD, a sensibilidade do teste aumentou de 71,11% para 81,17% quando foi adotado um ponto de corte de 8 ng/mL ao invés de 14 ng/mL. Todos estes pacientes foram testados anos atrás, quando a discussão sobre valores de pontos de cortes ainda eram escassas na literatura. No presente relato, o ponto de corte de 8 ng/mL foi utilizado baseado no valor utilizado como ponto de corte na Universidade da Califórnia: Davis, ao passo que o valor de 14 ng/mL é o ponto de corte tradicional na literatura. A especificidade varia de 59% a 93% (FELDMAN, 2015), contudo no presente estudo não foi determinada a especificidade do teste (verdadeiros negativos), uma vez que a análise das fichas restringiu-se somente a casos com HAC.

A capacidade de diferenciar HAC dependente da pituitária e dependente de adrenal pode ter implicações importantes para a escolha do método de tratamento mais efetivo. A prova de supressão de dexametasona de alta dose era a mais utilizada para diferenciar a causa do HAC, mas sua precisão foi recentemente questionada. Os ensaios caninos e a determinação da concentração de ACTH plasmática atualmente demonstram proporcionar uma discriminação relativa entre as causas da hipofise e adrenal. As técnicas de diagnóstico de imagem, particularmente ultrassonografias abdominais, também foram sensíveis em cães distintivos com HAC dependente de pituitária e de cães com tumores adrenocorticais (PETERSON, 2012). Tal como acontece com os testes de triagem, nenhum teste é 100% exato (FELDMAN, 2015). Se a concentração de dexametasona pós 8 horas for superior ao limite de laboratório (por exemplo, > 10 ng/ml), os resultados são consistentes com o HAC. Se, adicionalmente, a concentração de 4 horas pós-dexametasona estiver abaixo do ponto de corte do laboratório ou se uma ou ambas as concentrações pós-dexametasona forem inferiores a 50% da linha de base, a HPD está presente. Se ambas as concentrações pós-dexametasona estiverem acima do ponto de corte do laboratório e nem for inferior a 50% da linha de base, seja HPD ou TA é possível. Aproximadamente 60% dos cães com HAC podem ser determinados para ter HPD usando

um TSBDD. No entanto, se o cortisol de linha de base já for menor do que o limite de laboratório, essas diretrizes não se aplicam. Em casos raros, os cães com TA podem preencher um desses critérios para diagnosticar HPD (FELDMAN, 2015). Neste estudo, foram usados 2 pontos de corte para avaliar a resposta ao TSpBDD: valores acima de 8ng/ml e acima de 14ng/ml. Quando foi diminuído o ponto de corte, a sensibilidade do teste aumentou.

A educação dos clientes é necessária para compreender que quando iniciar a terapia médica, ela será necessária ao longo de toda a vida do paciente. Tanto com mitotano e trilostano, serão necessárias muitas visitas ao consultório e acompanhamento do veterinário para adaptar a dose ao paciente; a orientação de possíveis efeitos colaterais sérios com ambos os medicamentos deve ficar clara (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). As opções cirúrgicas e médicas 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 elucidadas (ETTINGER, FELDMAN, 2004). O sucesso da terapia com mitotano é avaliado principalmente através da realização de testes de estimulação com ACTH, com o objetivo da fase de indução apresentar concentrações séricas de cortisol pré e pós-estimulação de ACTH na parte inferior do intervalo de referência normal (FELDMAN, 2015). Os sinais clínicos também devem ser levados em consideração; Por exemplo, uma concentração pós-ACTH de cortisol aproximada é aceitável se os sinais clínicos tiverem resolvido e o cão estiver indo bem. O tempo médio necessário para alcançar um controle adequado é de 11 dias, mas é possível até 2 meses. Em geral, cães menores <12,5 kg e aqueles que recebem fenobarbital podem exigir tempos de indução maiores do que a média (FELDMAN, 2015). Aproximadamente 33% dos cães terão uma concentração sérica de cortisol inferior ao ideal. Se um cão não responder ao protocolo de indução após 21 dias, os seguintes fatores que poderiam contribuir para a resistência ao mitotano devem ser considerados, como no caso do paciente ter um TA, que é mais resistente ao mitotano ou o paciente pode ser intrinsecamente resistente ao mitotano; Alguns cães com HPD exigiram até 60 dias de terapia diária. Se estes se desenvolverem efeitos adversos, a terapia com mitotano deve ser descontinuada, deve-se administrar prednisona (0,2 mg / kg), um teste de estimulação de ACTH realizado e as concentrações séricas de eletrólitos medidas (FELDMAN, 2015).

Os efeitos colaterais associados ao mitotano mais comuns são os distúrbios gastrointestinais, que se manifestam como náuseas, vômitos e diarreia, que geralmente ocorrem dentro de um curto período de tempo após a administração (REINE, 2007). Neste trabalho, dos 105 cães tratados, 38 fizeram uso de Mitotano, e apenas 2 cães desses apresentaram hipoadrenocorticismo em resposta ao tratamento, sendo, apenas 1, com HAC originado por tumor adrenal. 3 cães trocaram o tratamento do Trilostano por Mitotano e passaram a responder a terapia de forma desejada. Dos 15 cães que apresentaram mal controle de acordo com relato dos proprietários, levando em consideração os sinais clínicos, 6 foram tratados com Mitotano.

Os cães que fazem uso do Trilostano, devem ser monitorados a cada 3-6 meses. A maioria dos estudos clínicos até o momento utilizaram os testes clínicos de estimulação por ACTH para monitoramento (PETERSON, 2012). Realizar um teste de estimulação de ACTH 10 a 14 dias após o início da terapia pode não ser tão útil porque alterar a dose nesta fase arriscaria aumentar a dose de trilostano muito cedo. Poucos casos desenvolvem efeito colateral ao trilostano nas primeiras 2 semanas de terapia. No entanto, apesar do seu uso generalizado, o teste de estimulação ACTH nunca foi validado para a terapia com trilostano (RAMSEY, 2010). O trilostano atinge as concentrações máximas no sangue em 1,5-2 h após administração e as concentrações retornam aos níveis basais após 10-18 h. A duração da supressão do cortisol é variável, mas na maioria dos cães, as concentrações de cortisol permanecem suprimidas por menos de 13 h (PETERSON, 2012). Este perfil de resposta ao trilostano pode justificar o porque foi observado um maior grau de insatisfação com o tratamento nos pacientes tratados com trilostano. Com os efeitos relativamente baixos de duração do trilostano, o teste de estimulação com ACTH varia consideravelmente com o tempo de teste em relação à dosagem. Estudos iniciais com trilostano mostraram efeitos clínicos que às vezes eram discordantes com os resultados do teste de estimulação por ACTH. O trilostano foi considerado entre 67% e 100% efetivo na resolução dos vários sinais de HAC durante 3 a 6 meses. Em contraste, o mitotano é efetivo em cerca de 80% dos casos de HPD. É razoável concluir que o trilostano é pelo menos tão eficaz quanto o mitotano no controle dos sinais clínicos da maioria dos casos de caninos (RAMSEY, 2010). Neste estudo, dos 101 cães com Cushing de origem hipofisária, 43 foram tratados com Trilostano. Dos 12 cães com Tumor Adrenal, 4 foram tratados com Trilostano. Dos 6 cães diagnosticados com hiperadrenocorticismo atípico,

foram tratados com Trilostano. Apenas 7 cães desenvolveram hipoadrenocorticismo em resposta ao tratamento, sendo 5 deles tratados com Trilostano. Dos 15 cães que apresentaram mal controle, 9 foram tratados com Trilostano. Além disso, quanto a sobrevida dos pacientes, não houve diferença significativa na média de sobrevida frente ao emprego das duas drogas neste estudo, independente da origem do HAC.

O HAC quando não tratado é geralmente um transtorno progressivo com um mal prognóstico. PDH devido a um microadenoma, se tratado, geralmente tem bom prognóstico. O tempo médio de sobrevivência do tratamento com mitotano ou trilostano é de aproximadamente dois a três anos; pelo menos 10% dos cães sobrevivem até quatro anos (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). Nesta série de casos a média de sobrevida aproximou-se dos 3 anos, e cerca de 10% dos pacientes viveram mais de cinco anos após o diagnóstico. O prognóstico de PDH devido a um macroadenoma depende da presença de sinais neurológicos, que quando presentes, o prognóstico é considerado de ruim a grave. Os adenomas adrenais geralmente têm um prognóstico bom a excelente com remoção cirúrgica, e quando tratam-se de carcinomas pequenos (não metastáticos) têm um prognóstico justo a bom, e um prognóstico bom a excelente com ressecção cirúrgica (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). Os carcinomas grandes e feocromocitomas com metástases generalizadas geralmente têm um prognóstico pobre a justo, mas as respostas impressionantes a altas doses de mitotano são ocasionalmente vistas (BEHRNEND, MOORE e WARD, 2013). Em um estudo, o tempo médio de sobrevida de cães com TA tratados com mitotano foi semelhante ao dos cães tratados com trilostano. O mitotano diminuiu significativamente o tamanho da glândula adrenal de cães com TA e também foi eficaz em cães com HPD. Portanto, se o mitotano pudesse prevenir o crescimento do tumor, diminuí-lo ou mesmo induzir a necrose completa da neoplasia, seria razoável esperar um maior tempo de sobrevida nesses cães e, logicamente, o mitotano deveria ser uma opção melhor para cães com TA. Como os cães com TA tratados com trilostano têm um tempo de sobrevivência semelhante e menos efeitos adversos do que os cães tratados com mitotano como se acredita, o trilostano também pode ser usado como tratamento médico primário para cães com TA. No entanto, após 6 meses de tratamento, os cães do grupo trilostano deste estudo foram revisados mais freqüentemente do que os cães no grupo mitotano (ARENAS, MÉLIAN, AREZA, 2014).

## 6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos aqui mostram que a série de casos estudada reflete a casuística local, e o perfil clínico desta população é bastante semelhante ao descrito na literatura internacional. Ao traçar o perfil clínico dos cães acometidos por HAC, é possível otimizar a acurácia do diagnóstico. Além disso, avaliando a resposta do tratamento através de resultados dos testes diagnósticos e sinais clínicos relatados não só pelo clínico, mas também pelos tutores, verificando a sobrevida dos cães desde a data do diagnóstico e início do tratamento até então, é possível fornecer dados de casuística afim comparar e auxiliar nas análises de outros estudos.

Através da análise dos resultados, é possível verificar que alguns dos testes de eleição devem ser considerados com novos valores para ponto de corte, afim de elevar sua sensibilidade.

O uso do Mitotano deve ser desmistificado por parte dos veterinários, afim de introduzi-lo mais aos protocolos de tratamento, pois nesse estudo ele se mostrou seguro considerando as análises de controle dos pacientes. Foi possível observar também que a média de sobrevida dos cães deste trabalho, se mostrou maior do que a relatada pela literatura, e que houve um grau maior de descontrole nos pacientes tratados com Trilostano.

## REFERÊNCIAS

ARENAS, C; MELIAN, M.D; ALENZ, Pérez. Long-Term Survival of Dogs with Adrenal-Dependent Hyperadrenocorticism: A comparison between Mitotane and Twice Daily Trilostane Treatment. **J Vet Intern Med.** P 473-480, 2014.

BEHREND, Ellen N.; GUNN-MOORE, Daniëlle; CAMPBELL-WARD, Michelle L. **Clinical Endocrinology of Companion Animals.** Hoboken: Wiley-Blackwell, 2010. 538pg.

BEHREND, Ellen N.; KENNIS, Robert. Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p. 285-296, 2010. Disponível em <<https://pdfs.semanticscholar.org/07ed/8c168e659e2c4e399b5a9273c3d0ffbba74b9.pdf> >. Acesso em: 11 jul. 2017.

BENCHEKROUN G, et al. Ultrasonography criteria for differentiating acth dependency from acth independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. **J Vet Intern Med.** 24: 1077–1085, 2010

BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders:** Clínica de pequenos animais. São Paulo: Roca, 2003. 2072p.

CHAPMAN, OS; KELLY, D.F, Archer J, et al. Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. **J Small Anim Pract.** 2004; 45:307-310.

CHAPMAN, P.S; MOONEY, C.T; EDE, J., *et al.* Evaluation of the basal and postadrenocorticotrophic hormone serum concentrations of 17-hydroxyprogesterone for the diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **The Veterinary Record**, Londres, v. 153, p. 771-775, 2003. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Carmel\\_Mooney/publication/8909179\\_Evaluation\\_of\\_the\\_basal\\_and\\_postadrenocortic](https://www.researchgate.net/profile/Carmel_Mooney/publication/8909179_Evaluation_of_the_basal_and_postadrenocortic)



otrophic\_hormone\_serum\_concentrations\_of\_17-hydroxyprogesterone\_for\_the\_diagnosis\_of\_hyperadrenocorticism\_in\_dogs/links/553fc72a0cf2320416ece682.pdf>. Acesso em: 11 jul. 2017.

CHOI J, et al. Ultrasonographic adrenal gland measurements in clinically normal small breed dogs and comparison with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **J Vet Med Sci** 73(8): 985–989, 2011

ETTINGER, E. J.; FELDMAN, E. C.; **Tratado de medicina interna veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 4. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. 2208p.

FELDMAN, E. C; KASS, P.H. Trilostane dose versus body weight in the treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. **J Vet Intern Med**. 2012; 26: 1078-1080.

NELSON, R.W. Distúrbios Endócrinos. In: NELSON, R.W; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 697-851.

RAMSEY, Ian K. Trilostane in dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. Glasgow, v. 40, n 2, pp. 269-280, 2009. Disponível em: <<http://eprints.gla.ac.uk/30479/1/30479.pdf>>. Acesso em: 10 mai. 2017.

REINE, Nyssa J. Medical Management of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. V. 22, n 1, pp 18-25, 2007. Disponível em: <[http://www.companimalmed.com/article/S1096-2867\(07\)00004-7/abstract](http://www.companimalmed.com/article/S1096-2867(07)00004-7/abstract)>. Acesso em: 11 de jun. 2017.

RIJNBERK, Ad; KOOISTRA, Hans S. **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**. 2. ed. Hannover: Schlütersche, 2010. 353p.

RISTIC, J. M. E.; RAMSEY, I. K.; HEATH, F. M. *et al.* The use of 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n, 4, p. 433-439, 2002. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2002.tb01261.x/pdf>> . Acesso em: 11 jul. 2017.

SCHMEITZEL, L.P; LOTHROP, C.D. Hormonal abnormalities in Pomeranians with normal coat and in Pomeranians with growth hormone – responsive dermatosis. **The Journal of the American Veterinary Medical Association**. Schaumburg, v. 197, n. 10p. 1333-1341, 1990. **Clinical Endocrinology of Companion Animals**. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2010. 538pg.

SOULSBY SN, et al. Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size compared to body weight in normal dogs. **Vet Radiol Ultrasound**. 56(3):317-26, 2014