

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**HIPERCORTISOLISMO PITUITÁRIO-DEPENDENTE SECUNDÁRIO À
MACROADENOMA DE HIPÓFISE EM FELINO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E
RELATO DE CASO**

Lara Zortea Giroto

Graduanda de Medicina Veterinária

Porto Alegre

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**HIPERCORTISOLISMO PITUITÁRIO-DEPENDENTE SECUNDÁRIO À
MACROADENOMA DE HIPÓFISE EM FELINO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E
RELATO DE CASO**

Autor: Lara Zortea Girotto

**Trabalho de conclusão de Curso como
requisito parcial para graduação em Medicina
Veterinária**

Orientador: Prof. Alan Gomes Pöpl

PORTO ALEGRE

2021/2

Lara Zortea Girotto

**HIPERCORTISOLISMO PITUITÁRIO-DEPENDENTE SECUNDÁRIO À
MACROADENOMA DE HIPÓFISE EM FELINO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E
RELATO DE CASO**

Aprovado em _____

APROVADO POR:

Prof. Dr. Álan Gomes Pöpl

Orientador e Presidente da Comissão

Prof. Dr. Cristiano Gomes

Membro da Comissão

M.V. MSc. Daniela Jardim Lopes

Membro da Comissão

Prof. Dr.

Membro da Comissão

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, pelo apoio, pelos conselhos, pela educação e pelo incentivo ao ingresso na Universidade Pública. Agradeço a toda equipe do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da UFRGS pelo acolhimento, pela imersão nesta especialidade da medicina veterinária na qual eu me encontrei há três anos e que irei seguir como futura profissional. Agradeço ao meu querido professor orientador, Alan Pöpl, por ter me aceitado no serviço de endocrinologia, por todos os ensinamentos e todas correções sempre muito necessárias. Agradeço também pela sua paciência, pelas vezes em que eu turbinava o seu telefone de mensagens no WhatsApp, muitas vezes nos finais de semana, feriados, repleta de dúvidas e que, mesmo atarefado, sempre se mostrou disponível a me ajudar. Agradeço também a Mariáh Góes, proprietária da Kira, que autorizou o estudo deste caso que se tornou tão especial para mim, que por sua vez marcou a minha vida, assim como agora irá marcar o final da minha graduação.

RESUMO

O hipercortisolismo ou "Síndrome de Cushing" é descrito como o conjunto de anormalidades clínicas e laboratoriais decorrentes da exposição crônica excessiva aos efeitos glicocorticoides no organismo. A apresentação pituitário-dependente da doença tem ocorrido devido ao desenvolvimento de uma neoplasia secretora de ACTH localizada na hipófise. No desenvolvimento de macrotumores de hipófise pode-se observar sinais neurológicos relacionados à compressão de estruturas adjacentes à hipófise, interferindo no prognóstico da doença. Em maio de 2021, o Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS) recebeu para atendimento uma paciente da espécie felina, fêmea, castrada, 16 anos encaminhada para investigar alterações endócrinas associadas a presença de um macroadenoma de hipófise, diagnosticado previamente após manifestações de sinais neurológicos. Além do diagnóstico de tumor hipofisário, (medindo 1,85cm x 1,4cm x 1,4cm em exame tomográfico) exames complementares como exames hematológicos e testes hormonais foram realizados, dos quais obteve-se resultado positivo para hipercortisolismo pituitário-dependente felino. A terapia medicamentosa com trilostano e cabergolina foi a opção terapêutica escolhida. O quadro neurológico e geral da paciente foi agravando gradualmente após o início da terapia. A paciente veio a óbito e foi autorizada a necrópsia que confirmou a presença de macroadenoma de adenohipófise além da presença de metástases de tumor mamário em fígado e em ambas adrenais, além de adenoma de tireoide.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing. Hiperadrenocorticismo. Síndrome de macroadenoma hipofisário. Trilostano. Cabergolina.

ABSTRACT

Hypercortisolism or "Cushing's Syndrome" is described as the set of physical and chemical abnormalities resulting from chronic and excessive exposure to the effects of glucocorticoids in the body. The pituitary-dependent presentation of the disease originates from the development of an ACTH-secreting neoplasm located at the pituitary gland. In the development of pituitary macrotumors, neurological signs related to compression of structures adjacent to the pituitary gland can be observed. In May 2021, the Endocrinology and Metabology Service of the Veterinary Hospital of Federal University of Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS) attended a cat, female, castrated, with 16 years old, in order to investigate endocrine alterations associated with the presence of a pituitary macroadenoma previously diagnosed after manifestation of neurological sign. In addition to the diagnosis of pituitary tumor (measuring 1,85cm x 1,4 cm x 1,4 cm) documented by tomography, complementary exams like hamatologic and hormonal tests were carried out, which resulted in a positive result for feline pituitary-dependent hypercortisolism. Drug therapy with trilostane and cabergoline was the chosen alternative. The patient's neurological condition gradually worsened after starting therapy. The patient died and a necropsy was authorized, which confirmed the presence of an adenohypophysis macroadenoma in addition to the presence of metastases from a breast tumor in the liver and un both adrenal glands, in addition to thyroid adenoma.

Key words: Cushing's syndrome. Hyperadrenocorticism. Pituitary macroadenoma syndrome. Trilostane. Cabergoline.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Reconstrução em três dimensões de tomografia computadorizada de corte transversal de crânio ao nível da hipófise, indicando a presença de massa na região hipofisária (seta verde).....**37**
- Figura 2** – Vista ventromedial direita da paciente em decúbito lateral, evidenciando alopecia e ausência de crescimento piloso na região de tricotomia para realização de ultrassonografia abdominal, além de atrofia epidérmica (pele pinçada entre os dedos) e discreta telangiectasia (seta preta).....**39**
- Figura 3** – Corte transversal do encéfalo da paciente na região da hipófise, evidenciando a presença de macroadenoma hipófise, medindo 1,5cm de diâmetro, com coloração vermelho-escura e expansão dorsal, comprimindo hipotálamo, tálamo e ventrículos.....**42**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Anormalidades documentadas no exame físico de 72 gatos com síndrome de Cushing de ocorrência natural (FONTE: Feldman, 2015, p. 470).....	22
Tabela 2 - Resultados dos exames hematológicos e bioquímicos do caso clínico relatado referentes aos meses de maio e agosto de 2021.....	40

Lista de Abreviações

ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico

CRH - Hormônio liberador de corticotrofina

EQU - Exame Quantitativo de Urina

FA - Fosfatase Alcalina

FSH - Hormônio Folículo Estimulante

GH - Hormônio do Crescimento

HAD - Hipercortisolismo adrenal-dependente

HPD - Hipercortisolismo pituitário-dependente

ICC - Insuficiência Cardíaca Congestiva

LH - Hormônio Luteinizante

RM - Ressonância Magnética

SNC - Sistema Nervoso Central

TC - Tomografia Computadorizada

TSH - Hormônio Estimulador da Tireoide

US - Ultrassonografia abdominal

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
2.1	Fisiologia da glândula adrenal.....	13
2.2	Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal.....	14
2.3	Hipercortisolismo em felinos.....	15
2.3.1	Hipercortisolismo pituitário-dependente (HPD).....	15
2.3.1.1	Macroadenoma hipofisário.....	16
2.3.2	Hipercortisolismo adrenal-dependente (HAD).....	17
2.3.3	Hipercortisolismo Iatrogênico.....	18
2.4	Sinais clínicos.....	18
2.3.1	Hipercortisolismo felino e diabetes mellitus.....	18
2.4.2	Fraqueza.....	20
2.4.3	Fragilidade Cutânea.....	20
2.4.4	Alopecia.....	21
2.4.5	Anormalidades no exame físico.....	21
2.4.6	Efeitos Cardiovasculares.....	21
2.4.7	Sinais neurológicos relacionados ao macroadenoma hipofisário.....	22
2.5	Diagnóstico.....	24
2.5.1.	Alterações hematológicas.....	24
2.5.2	Alterações bioquímicas.....	25

2.5.2.1	Glicose.....	24
2.5.2.2	Fosfatase Alcalina (FA)	25
2.5.2.3	Alanina Transferase (ALT)	25
2.5.2.4	Colesterol e Triglicérides.....	26
2.5.3	Exame Quantitativo de Urina (EQU)	26
2.5.4	Testes hormonais.....	26
2.5.4.1	Teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSBDD).....	26
2.5.4.2	Teste de estimulação por ACTH	27
2.5.4.3	Mensuração de ACTH endógeno.....	29
2.5.5	Exames de imagem.....	29
2.5.5.1	Ultrassonografia Abdominal (US)	29
2.5.6	Exames de Imagem Avançados.....	30
2.6	Tratamento.....	30
2.6.1	Terapia Farmacológica.....	30
2.6.1.1	Trilostano.....	30
2.6.1.1	Cabergolina.....	32
2.6.2	Adrenalectomia.....	33
2.6.3	Hipofisectomia.....	33
2.6.4	Radioterapia.....	34
3.	RELATO DE CASO.....	35
4.	DISCUSSÃO.....	42
5.	CONCLUSÃO.....	47

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 47

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de neoplasias benignas e malignas em gatos aumenta conforme o avanço da idade. Sendo assim, acredita-se que os tumores da glândula pituitária e adrenal podem estar aumentando estatisticamente devido ao aumento da expectativa de vida dos gatos (KRAFT, 1998). Uma das complicações relacionadas ao hipercortisolismo, na apresentação pituitário-dependente, é o crescimento da neoplasia hipofisária com o comprometimento do sistema nervoso central (SNC), que implica em mudanças no manejo clínico e prognóstico do paciente (CORGOZINHO et al., 2018; FRACASSI et al., 2007; LORENZ; COATES; KENT, 2011).

O número de gatos diagnosticados com hipercortisolismo vem crescendo, o que pode estar relacionado à diversos fatores, como a evolução da especialização da medicina felina, o perfil de tutores mais atenciosos, o aumento do número de gatos como animais de estimação, bem como o aumento da longevidade destes animais. O diagnóstico e tratamento do hipercortisolismo canino, também conhecido como síndrome de Cushing, é amplamente difundindo, proporcionando melhora da qualidade de vida para esses pacientes e redução dos efeitos deletérios da exposição crônica à de glicocorticoides. Em contrapartida, o hipercortisolismo felino, em razão de possuir poucos relatos publicados na literatura, é considerado uma endocrinopatia rara e, possivelmente, subdiagnosticada. No entanto, os gatos podem desenvolver complicações tais quais a espécie canina e pouco usufruem dos tratamentos disponíveis (FELDMAN, 2015; KLEIN, 2014).

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o hipercortisolismo felino, bem como relatar um caso clínico de hipercortisolismo pituitário-dependente secundário à macroadenoma de hipófise atendido na rotina do Setor de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS). Este estudo descreve um caso incomum da rotina da endocrinologia veterinária, contribuindo com conhecimento para acadêmicos/ estudantes acerca do tema hipercortisolismo felino e macroadenoma de hipófise, além de auxiliar no diagnóstico e conduta clínica de profissionais médicos veterinários.

2.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fisiologia da Glândula Adrenal

As adrenais são glândulas endócrinas localizadas bilateralmente na cavidade abdominal, na porção crânio medial aos rins. É dividida em duas porções, córtex e medula, que são originadas de diferentes tecidos embrionários e produzem hormônios que atuam em situações distintas. Ambas as porções são relacionadas às reações fisiológicas decorrentes do estado de estresse, agudo ou crônico. A medula é originada do neuroectoderma e responsável pela produção de norepinefrina e epinefrina, diretamente relacionada às situações de estresse agudo, e as descritas reações de luta ou fuga. O córtex adrenal é derivado da mesoderme e subdividido histologicamente em três camadas, a zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular, responsáveis pela produção de hormônios esteroides classificados em mineralocorticoides, glicocorticoides e esteróides sexuais de acordo com sua estrutura e função (KLEIN, 2014).

A zona glomerulosa, camada mais externa do córtex, é responsável por produzir mineralocorticoides, sendo o principal a aldosterona, envolvida em mecanismos de regulação do equilíbrio hidroeletrólítico, assim como da pressão arterial sistêmica. A zona fasciculada é responsável pela maior parcela da produção de glicocorticoides sendo o principal o cortisol. O cortisol possui inúmeras funções fisiológicas e metabólicas relacionadas ao estado de estresse crônico e, quando liberado excessivamente, é responsável por produzir as manifestações clínicas do hipercortisolismo. A zona reticular, adjacente à medula, é responsável pela síntese de esteroides sexuais, especialmente andrógenos fracos, e em menor parcela, glicocorticoides. (KLEIN, 2014).

2.2 Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal

O controle da secreção de glicocorticoides pelo córtex da adrenal é mediado pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O hipotálamo encontra-se no sistema nervoso central (SNC), na região do diencéfalo, localizado ventralmente ao tálamo e possui características neuroendócrinas. É o centro de controle do sistema nervoso autônomo e da maior porção do sistema endócrino (LORENZ; COATES; KENT, 2011). O hipotálamo secreta hormônios que percorrem um entremeado vascular que interliga a eminência mediana à hipófise, denominado sistema portal hipofisário (FELDMAN, 2015).

A glândula hipófise, ou pituitária, é uma glândula em formato de bolsa, localizada na base do encéfalo, possui ligação ao diencéfalo e é dividida anatomicamente em dois lobos com origens embrionárias diferentes denominados adeno-hipófise e neuro-hipófise (FELDMAN, 2015). A adeno-hipófise, também conhecida como lobo anterior da hipófise é originada por uma invaginação do teto da cavidade oral e, ao ser estimulada pelo hipotálamo, é quem protagoniza o controle endócrino da secreção de glicocorticóides. A adeno-hipófise controla a atividade da adrenal através da secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez atua diretamente no córtex estimulando a liberação de cortisol e esteróides sexuais. A adeno-hipófise é composta pela *pars distalis* secretora de ACTH e uma terceira estrutura, o lobo intermediário denominado *pars intermédia*, o qual secreta o hormônio estimulante de α -melanócitos (α -MSH) e, em menor quantidade, ACTH (KLEIN, 2014; FELDMAN, 2015).

O controle da secreção do cortisol se dá pelo mecanismo de *feedback* hipotálamo-hipófise-adrenal. O hipotálamo secreta o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que pelo sistema porta chega na adeno-hipófise e estimula a liberação de ACTH. O ACTH estimula o córtex adrenal a secretar cortisol e este, ao atingir concentrações séricas adequadas, possui efeito inibitório no hipotálamo e hipófise, os quais reduzem a liberação de CRH e ACTH, respectivamente, efetuando o mecanismo de *feedback* negativo (FELDMAN, 2015; KLEIN, 2014). A ação do ACTH no córtex adrenal é rápida, e a secreção de cortisol e andrógenos aumenta minutos após a administração de ACTH. A estimulação adrenocortical crônica por concentrações elevadas de ACTH leva à hiperplasia e hipertrofia do córtex adrenal, assim como a deficiência de ACTH resulta em atrofia adrenocortical e diminuição da esteroidogênese (FELDMAN, 2015).

2.3 Hiper cortisolismo em felinos

No que se refere à endocrinologia felina, o hiper cortisolismo é uma endocrinopatia considerada pouco frequente, e que obteve os primeiros casos descritos publicados em meados dos anos 70 a 80 (FELDMAN; NELSON, 1988; SWIFT; BROWN, 1976). Devido à dificuldade no reconhecimento de sinais clínicos de forma precoce pelos proprietários, é provável que a doença seja mais prevalente do que é relatado (FELDMAN, 2015). O hiper cortisolismo é o conjunto de sinais clínicos e metabólicos decorrentes da exposição crônica aos efeitos dos glicocorticoides. A etiologia da doença é múltipla, podendo ter origem natural ou iatrogênica. Nos casos em que a origem é natural, possui duas apresentações principais, o hiper cortisolismo pituitário-dependente (HPD) e o hiper cortisolismo adrenal-dependente (HAD), que são desencadeados por neoplasias secretoras de hormônio e diferem pela localização do sítio tumoral. No hiper cortisolismo felino iatrogênico os sinais clínicos são decorrentes da administração crônica e excessiva de fármacos com ação glicocorticoide.

O hiper cortisolismo felino é uma doença que afeta gatos de meia idade a idosos, tendo como média gatos com 10 anos de idade, sem predisposição por sexo e raça (DUESBERG; PETERSON, 1997; FELDMAN, 2015). Os gatos apresentam sinais clínicos menos evidentes e quando diagnosticados geralmente já se encontram em fase avançada da doença. A maioria dos pacientes felinos são diagnosticados com hiper cortisolismo quando o quadro de diabetes mellitus secundário já está estabelecido (BOLAND; BARRS, 2017; CROSS; MORELAND; WALLACK, 2012; FELDMAN, 2015)

2.3.1 Hiper cortisolismo Pituitário-Dependente (HPD)

O HPD representa 75-80% da casuística de hiper cortisolismo felino e é originado a partir do desenvolvimento de adenomas corticotróficos hipofisários secretores de ACTH (NELSON; COUTO, 2015). Segundo um estudo retrospectivo que avaliou tumores intracranianos em 160 gatos, os tumores hipofisários, ainda que considerados de ocorrência incomum, estão em terceiro lugar em frequência na espécie felina. As neoplasias hipofisárias foram diagnosticadas em 8% dos animais estudados, estando atrás apenas do meningioma (51,8%) e do linfoma (34,8%) (TROXEL et al., 2003).

Tumores hipofisários podem ser funcionais ou não-funcionais, diferindo por possuírem ou não atividade secretora de hormônio. Deste modo, tumores funcionais se tratam

de tumores secretores que promovem o descontrole da liberação hormonal e são capazes de desencadear endocrinopatias. Tumores hipofisários não-funcionais não secretam hormônios e, dessa forma, não promovem anormalidades endócrinas, podendo somente comprometer o SNC (MAYER; GRECO; LARUE, 2006). De modo geral, os tumores hipofisários em felinos são mais descritos como tumores somatotróficos secretores de GH, levando ao quadro de acromegalia e, em segundo lugar, os corticotróficos secretores de ACTH, levando ao quadro de hipercortisolismo. Os tumores secretores de GH são cerca de quatro vezes mais comuns que os secretores de ACTH. (ELLIOT, *et al.*, 2000). Tumores secretores de MSH também já foram descritos como promotores de resistência insulínica, porém sua ocorrência é rara (MEIJ *et al.*, 2005).

Nos gatos com HPD, cerca de apenas 10% das neoplasias hipofisárias são do tipo carcinoma. A grande maioria, aproximadamente 90%, possuem adenomas de hipófise que, conforme seu tamanho, são denominados micro ou macroadenomas (NELSON; COUTO, 2015; BOLAND; BARRS, 2017). No mecanismo do HPD, o tumor promove o descontrole da liberação do ACTH que, por consequência, estimula excessivamente o córtex da adrenal a secretar cortisol. Devido a característica de secreção autônoma do tumor, há a ausência do efeito natural de *feedback* inibitório na hipófise perante as altas concentrações de cortisol séricas. Dessa forma, o excesso de ACTH estimulando as adrenais leva a hiperplasia das adrenais (NELSON; COUTO, 2015). O excesso de cortisol também possui efeitos supressivos nas células hipofisárias saudáveis responsáveis pela síntese e secreção de ACTH, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio estimulador da tireoide (TSH) e hormônio do crescimento (GH) (FELDMAN, 2015).

2.3.1.1 Macroadenoma Hipofisário

O tamanho da hipófise normal de gatos ~~tem~~ é de aproximadamente 3,2 mm de altura, 5,4 mm ~~em~~ de comprimento e 5 mm de largura. Tumores maiores que 10 mm de altura ou aqueles que se estendem dorsalmente em direção ao tálamo e hipotálamo são denominados macrotumores (LORENZ; COATES; KENT, 2011). No desenvolvimento de macrotumores de hipófise podemos observar sinais neurológicos relacionados à compressão de estruturas adjacentes à hipófise. Este conjunto de sinais decorrentes da expansão do tumor é denominado de síndrome macrotumoral hipofisária (NELSON; COUTO, 2015). Cerca de 50% dos tumores pituitários em gatos são microscópicos e o restante são grandes o suficiente

para serem visualizados nos exames de imagem como a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM). Embora este dado não esteja bem estabelecido em felinos, a literatura aponta que de 20% a 50% dos cães com HPD, após o diagnóstico e início do tratamento, podem desenvolver tumores hipofisários grandes a ponto de desencadear sinais neurológicos (FELDMAN, 2015; LORENZ; COATES; KENT, 2011).

2.3.2 Hiper cortisolismo Adrenal-Dependente (HAD)

No HAD, que representa 20-25% da casuística de hiper cortisolismo de ocorrência natural em felinos, a neoplasia é de origem adrenocortical e promove a liberação autônoma e excessiva de cortisol. Quando comparados ao HPD, os tumores adrenais possuem uma elevada malignidade, uma vez que o carcinoma de adrenal está presente em aproximadamente 40-50% dos casos, sendo os demais diagnosticados como adenomas adrenocorticais (NELSON; COUTO, 2015; FELDMAN, 2015). Embora seja mais comum o aparecimento de tumores adrenais secretores de cortisol, existem relatos de gatos com tumores adrenais secretores de hormônios sexuais como progesterona, androstenediona, 17-hidroxi progesterona, estradiol, testosterona e aldosterona que por sua vez podem mimetizar os sinais clínicos de hiper cortisolismo (BOORD, M.; GRIFFIN, C., 1999; DECLUE *et al.*, 2005; WELLS, 2000).

Nos pacientes com HAD, as quantidades crônicas e excessivas de cortisol circulante liberados pelas células tumorais realizam *feedback* negativo no hipotálamo e na hipófise. Neste contexto, com o hipotálamo e a hipófise suprimidos, a inibição crônica da síntese e secreção de ACTH faz com que as células secretoras de cortisol adrenocorticais saudáveis fiquem atrofiadas. Portanto, o córtex de uma glandula adrenal tumoral contém um tumor hipersecretor e células não tumorais atrofiadas, enquanto a adrenal contralateral contém principalmente células atrofiadas e tamanho reduzido, que pode ser identificado em exames de imagem (FELDMAN, 2015).

2.2.3 Hiper cortisolismo Iatrogênico

O hiper cortisolismo iatrogênico é descrito pela manifestação de sinais clínicos decorrentes da administração crônica e excessiva de fármacos glicocorticoides, possuindo raros casos relatados em felinos. Os gatos possuem menor quantidade de receptores celulares e menor afinidade destes receptores aos glicocorticoides. Sendo assim, são mais resistentes ao hiper cortisolismo iatrogênico e necessitam de altas doses para manifestarem os sinais clínicos, diferentemente da espécie canina, na qual a apresentação iatrogênica da doença é frequente (LOWE; CAMPBELL; GRAVES, 2008). Neste caso, as adrenais se apresentam atrofiadas, pois a liberação de ACTH é suprimida pelo *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise realizado pela ação dos glicocorticoides exógenos. Normalmente está associado a tratamentos crônicos relacionados à dermatopatias ou quadros respiratórios e os fármacos mais utilizados são prednisolona ou metilprednisolona. Segundo um estudo, seis semanas de administração crônica de fármacos esteróides já podem suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal a ponto de produzir sinais clínicos consistentes com hiper cortisolismo em gatos (LIEN; HUANG; CHANG, 2006).

2.4 Sinais Clínicos

2.4.1 Hiper cortisolismo felino e Diabetes Mellitus

Os sinais clínicos de hiper cortisolismo felino são menos evidentes quando comparados à espécie canina e, por esse motivo, a doença é geralmente diagnosticada em estágios avançados. Os glicocorticoides induzem resistência insulínica por diversos mecanismos e existe uma forte associação entre exposição crônica à glicocorticoides e hiperglicemia crônica na espécie felina. Os gatos são mais tolerantes clinicamente a altos níveis de esteroides (endógenos ou iatrogênicos) e por consequência disso os sinais clínicos de hiper cortisolismo são observados pelos proprietários de forma tardia e, na maioria dos casos, já associados ao quadro de diabetes mellitus secundária (DUESBERG; PETERSON, 1997; LOWE; CAMPBELL; GRAVES, 2008). É a principal complicação relacionada ao hiper cortisolismo felino tendo em vista que cerca de 90% de gatos com hiper cortisolismo de ocorrência natural são diabéticos. Dessa forma, os sinais clínicos mais representativos, são aqueles relacionados ao diabetes mellitus e, muitas vezes, a principal queixa durante análise

clínica do paciente felino com hipercortisolismo costuma ser a dificuldade no controle da diabetes (LOWE; CAMPBELL; GRAVES, 2008; VALENTIN et al., 2014, FELDMAN, 2015).

O sinais de poliúria, polidipsia e polifagia, que são clássicos do hipercortisolismo canino, quando ocorrem no paciente felino estão associados ao quadro de diabetes mellitus e, acompanhados da perda de peso ou dificuldade de ganho de peso, são os indicadores de descontrole da diabetes. Embora não sejam sinais clínicos específicos de hipercortisolemia, na maioria dos casos estes são os primeiros sinais observados no paciente felino com hipercortisolismo pelos proprietários. Foi sugerido que os sinais clínicos específicos de hipercortisolismo felino não são detectados pelos proprietários ou veterinários até que esses gatos desenvolvam diabetes mellitus (FELDMAN, 2015).

A causa da poliúria e polidipsia (PU/PD), que pode acompanhar o hipercortisolismo em gatos, ainda é controversa. Diferentemente do cão, os gatos que se tornam poliúricos podem manter a urina concentrada, isso sugere que não há interferência com a ação do hormônio antidiurético, o que é proposto para cães. A literatura aponta que a PU/PD induzida por glicocorticoides em gatos ocorre secundária a diabetes mellitus, no entanto, em alguns casos, o início da PU/PD ocorreu antes da hiperglicemia ou glucosúria significativa. Isso sugere que fatores adicionais podem estar envolvidos. Segundo Feldman (2015), a pequena parcela de gatos não diabéticos que apresentam PU/PD ~~de modo geral~~ apresentam outra condição que desencadeia esses sinais ~~PU/PD~~, como a doença renal crônica ou hipertireoidismo (FELDMAN, 2015; LOWE; CAMPBELL; GRAVES, 2008).

No que se refere a resistência insulínica de fundo endócrino em felinos é fundamental citar a acromegalia, que deve ser considerada como diferencial, pois é a principal causa de resistência insulínica de origem hormonal em gatos e deve ser investigada primeiramente. Essa endocrinopatia corre devido à hipersecreção do hormônio do crescimento (GH) induzido por tumor somatotrófico hipofisário e pode ocorrer concomitantemente ao hipercortisolismo. Estudos relatam a ocorrência de tumores hipofisários plurihormonais em felinos, que são tumores funcionais secretores de mais de uma classe de hormônio, podendo secretar ACTH, GH e MSH e por consequência induzir sinais clínicos de hipercortisolismo e acromegalia simultaneamente. (CROSS; MORELAND; WALLACK, 2012; SHARMAN; FITZGERALD; KIUPEL, 2013).

2.4.2 Fraqueza

A fraqueza muscular é um sinal clínico frequente e ocorre devido ao catabolismo proteico mediado pelos glicocorticoides. O cortisol estimula proteólise para mobilização de aminoácidos para gliconeogênese (FELDMAN, E. C., NELSON, R. W, 2004). Este sinal clínico pode se manifestar de diversas maneiras, sendo elas dificuldade de subir escadas, correr, pular, entre outras. Além disso, pode ser interpretada pelo proprietário como cansaço, letargia ou pelo aumento do tempo do animal dormindo. Pode ser confundida primeiramente por sinais de osteoartrose devido a idade avançada do animal, no entanto, quando acompanhada de outros sinais clínicos sugestivos de hipercortisolismo, necessita maior investigação (CROSS; MORELAND; WALLACK, 2012).

Os gatos podem apresentar a postura plantígrada, que geralmente está relacionada a neuropatia diabética, podendo ser agravada pela condição de fraqueza muscular induzida pelos glicocorticoides. Outro achado clínico decorrente do catabolismo proteico é o abdômen abaulado ou pendular, extremamente comum no hipercortisolismo canino. O abdômen pendular pode ocorrer devido a fragilidade muscular dos músculos abdominais somado a distensão pela pressão e peso dos órgãos abdominais (FELDMAN, 2015).

2.4.3 Fragilidade cutânea

Cerca de 60% dos gatos com hipercortisolismo podem manifestar o sinal de afinamento e síndrome de fragilidade cutânea (BOLAND; BARRS, 2017). Os glicocorticoides possuem efeitos atróficos e catabólicos sobre as proteínas da pele, levando ao afinamento da epiderme e derme, atrofia folicular, má cicatrização de feridas e aumento de hematomas. Esses efeitos ocorrem devido ao catabolismo de queratinócitos e de proteínas derivadas de fibroblastos, destacando-se principalmente a supressão do colágeno (LOWE; CAMPBELL; GRAVES, 2008; SCHÄCKE; DÖCKE; ASADULLAH, 2002). A atrofia dérmica e deficiência de colágeno resulta no aparecimento de rugas, dobras de pele e faz com que os vasos que percorrem o abdômen se tornem visíveis e proeminentes, promovendo a manifestação clínica denominada telangiectasia (BOLAND; BARRS, 2017). Alguns pacientes podem evoluir para a "síndrome da fragilidade cutânea", em que a pele pode se tornar tão frágil que até mesmo o manuseio da rotina e a contenção podem levar a lacerações e descamação de grandes áreas da pele, resultando em grandes feridas de difícil reparo. Os

glicocorticoides dificultam a cicatrização pela supressão do colágeno e da fase inflamatória inicial. Assim, uma pele fina, frágil, associada à lesões que não cicatrizam, torna-se um ambiente propício para infecções secundárias. (CROSS; MORELAND; WALLACK, 2012; LOWE; CAMPBELL; GRAVES, 2008).

2.4.4 Alopecia

Alopecia, falha no crescimento após tricotomia e opacidade dos pelos são descritos na literatura (FRACASSI et al., 2007). O sinal clínico de alopecia bilateral que é muito comum da espécie canina não é muito descrito na espécie felina, apesar de possível. Geralmente as alterações dermatológicas do gato com hipercortisolismo estão associadas a queda de pelos pós lambadura ou dificuldade de crescimento pós tricotomia. A qualidade dos pelos também é afetada e, um sinal clínico observado em gatos com hipercortisolismo é o pelo "embaraçado", que pode ser resultado do crescimento de pelos quebradiços, esparsos, descamação da pele e seborréia (BOLAND; BARRS, 2017; FELDMAN, 2015).

2.4.5 Anormalidades no exame físico

Na literatura, Feldman (2015) traz um estudo retrospectivo com 72 gatos, no qual ele avalia os principais achados clínicos de exame físico de pacientes com hipercortisolismo pituitário-dependente e adrenal-dependente (Tabela 1). Entre os sinais descritos destaca-se o abdômen abaulado, atrofia muscular, fragilidade cutânea e pelos embaraçados.

2.4.6 Efeitos cardiovasculares

A hipertensão arterial sistêmica em gatos com hipercortisolismo está relacionada a um quadro de DRC ou hipertireoidismo concomitantes. Em cães com hipercortisolismo, a hipertensão é um achado corriqueiro da clínica e o mecanismo está ligado a um possível papel mineralocorticoide do cortisol na circulação. Este mecanismo não foi observado em gatos e o achado de hipertensão arterial geralmente é secundário a outra doença (FELDMAN, 2015).

Um estudo investigou possíveis mecanismos mediados pela ação glicocorticoide como precursores da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) em doze gatos. Nesse estudo,

foram avaliados os efeitos hemodinâmicos da administração de acetato de metilprednisolona. Como resultado, a única possível associação a um quadro de ICC decorrente da ação glicocorticoide foi a expansão do volume plasmático, como consequência do efeito osmótico da hiperglicemia. Não houve aumento na água corporal total, o que sugere que o aumento do volume plasmático fosse pela translocação de água do meio intracelular para o extracelular, pelo mecanismo osmótico da hiperglicemia. Sabe-se que em humanos diabéticos este mecanismo cursa com hipertensão sistêmica. Em gatos, apesar do aumento do volume plasmático, a hipertensão sistêmica não foi observada, mecanismo que ainda necessita ser esclarecido. Também não foi relatada diminuição nas concentrações de potássio, excluindo algum possível efeito mineralocorticoide (PLOYNGAM et al., 2006). Em contrapartida, outro estudo correlaciona a administração prévia de glicocorticóides com a ocorrência ICC em gatos, discutindo a possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença. Sendo assim, é recomendado o monitoramento cardíaco do paciente felino que possui hipercortisolismo (SMITH et al., 2004).

Tabela 1 - Anormalidades do exame físico de 72 gatos com Síndrome de Cushing de ocorrência natural

Total 72 gatos	HPD (57 gatos)		HAD (15 gatos)	
	Nº	%	Nº	%
Abdômen abaulado	35	61	11	73
Atrofia muscular	35	61	9	60
Fragilidade cutânea	32	56	11	73
Pelos Despenteados	30	53	5	33
Alopecia	16	28	5	33
Hepatomegalia	11	19	3	20
Descamação	11	19	2	13
Andar plantígrado	11	19	4	27

Hematomas	7	12	3	20
Seborreia	3	5	5	33
Tumor adrenal palpável	-	-	2	13

Fonte: Feldman (2015, p.470).

2.4.7 Sinais neurológicos relacionados à macroadenoma hipofisário

Os sinais neurológicos decorrentes do macrotumor hipofisário ocorrem a partir da compressão ou invasão do tumor dorsalmente em direção ao hipotálamo e tálamo, resultando em mudanças no estado mental (LORENZ; COATES; KENT, 2011). A maior parte dos sinais estão relacionados à lesão de mesencéfalo e diencéfalo. Dentre os sinais mais comuns estão, alterações comportamentais, mudanças na personalidade, *headpressing* (pressão da cabeça contra a parede/objetos), alteração da marcha, andar em círculos, ataxia e vocalização (FRACASSI et al., 2007; MAYER; GRECO; LARUE, 2006; NELSON; COUTO, 2015). Dependendo na extensão da lesão, sinais neurológicos adicionais podem ser observados, como déficits de nervos cranianos, envolvendo o nervo vestibular, facial, nervos trigêmeo e oculomotor (LORENZ; COATES; KENT, 2011). Segundo Feldman (2015) havendo compressão hipotalâmica grave, sinais relacionados ao sistema nervoso autônomo podem se desenvolver. Estes sinais são considerados terminais e incluem adipsia, perda de regulação da temperatura, arritmias e estupor.

Exceto para letargia e marcha anormal, a presença de sinais neurológicos específicos do sistema nervoso central (SNC) em gatos com macroadenoma hipofisário e hipercortisolismo secundário é rara (MAYER; GRECO; LARUE, 2006). A cegueira bilateral com pupilas midriáticas pouco responsivas já foi relatada em gatos com hipercortisolismo, o que sugere a compressão e ruptura do quiasma óptico e nervos ópticos pela extensão da massa diencefálica (FRACASSI et al., 2007). A literatura aponta que não há relação direta do padrão dos sinais neurológicos com o tamanho do tumor. Animais podem manifestar sinais neurológicos com tumores de diâmetro de 10 mm, assim como animais com macroadenoma podem não ter anormalidades neurológicas significativas (FELDMAN, 2015; LORENZ; COATES; KENT, 2011)

2.5 Diagnóstico

A investigação diagnóstica do hipercortisolismo, deve ser realizada com base no histórico compatível, sinais clínicos, alterações de exame físico, exames laboratoriais compatíveis, além de exames de imagem. A confirmação diagnóstica é realizada por meio de testes hormonais que avaliam o funcionamento do eixo hipofisário-adrenocortical (NELSON; COUTO, 2015). Para complementar o diagnóstico de pacientes que possuem sinais neurológicos, é indicado a realização de exames avançados de imagem, como a TC e RM (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

2.5.1 Alterações hematológicas

Os glicocorticoides possuem o efeito de modificar o tráfego de leucócitos na resposta inflamatória, este efeito é refletido no "leucograma de estresse" e pode ser induzido por glicocorticoides endógenos ou exógenos. O "leucograma de estresse" é descrito pela ocorrência de neutrofilia, linfopenia acompanhada de eosinopenia. Por seu efeito antiinflamatório, os glicocorticoides aumentam a liberação de neutrófilos da medula óssea e diminuem a marginalização para os tecidos, o que atribui a neutrofilia sérica (FELDMAN, 2015).

Os macrófagos são mais sensíveis aos efeitos glicocorticoides do que os neutrófilos e exibem diminuições significativas na atividade fagocítica (LOWE; CAMPBELL; GRAVES, 2008). Embora no cão este padrão leucocitário seja considerado um indicativo de hipercortisolismo crônico, no gato, não é um achado consistente de suspeita, visto que a espécie é mais sensível a fatores estressantes e a visita ao hospital veterinário e o procedimento da coleta de sangue pode induzir um leucograma de estresse hospitalar. Alguns gatos podem apresentar neutrofilia e linfopenia leves, mas o hemograma completo com estes achados não devem ser usados para orientar o diagnóstico. (CROSS; MORELAND; WALLACK, 2012)

2.5.2 Alterações bioquímicas

2.5.2.1 Glicose

A hiperglicemia é um dos achados bioquímicos mais marcantes em gatos com hipercortisolismo (FELDMAN, 2015). A hiperglicemia induzida por glicocorticoides é um evento fisiológico que ocorre em situações de estresse nas quais há a necessidade de mobilização de glicose para obter uma fonte de energia. (BRADLEY G. KLEIN, 2014). São inúmeros os mecanismos de ação dos glicocorticoides que interferem na glicemia, entre eles há o aumento da gliconeogênese hepática e a diminuição da captação periférica de glicose. O cortisol realiza *feedback* negativo sobre o receptor GLUT4, responsável por mediar o transporte de glicose dependente de insulina através da membrana celular. Dessa forma, não ocorre a mobilização de glicose para o meio intracelular, contribuindo para o aumento da glicemia. Outro mecanismo é o aumento da lipólise, processo que aumenta as concentrações de ácidos graxos livres e estes servem de fonte para a gliconeogênese hepática (LOWE; CAMPBELL; GRAVES, 2008).

Além dos gatos serem altamente sensíveis aos efeitos hiperglicemiantes do cortisol, a obesidade ou o sobrepeso, comum nesses pacientes, promovem um aumento adicional da resistência insulínica e predisposição à diabetes mellitus (CROSS; MORELAND; WALLACK, 2012). Fora os efeitos sobre a sensibilidade à insulina, os glicocorticoides ainda podem inibir secreção de insulina pelas células β pancreáticas (LOWE; CAMPBELL; GRAVES, 2008). Ainda assim, há a hiperglicemia induzida pelo estresse hospitalar, no entanto, o monitoramento de glicose doméstico e dosagem de frutossamina sérica são alternativas úteis para descartar este padrão fisiológico (FELDMAN, 2015).

2.5.2.2 Fosfatase Alcalina

No cão, existe uma isoenzima de fosfatase-alcalina (FA) induzida por glicocorticoides que faz com que pacientes caninos com hipercortisolismo apresentem atividade sérica de FA extremamente elevada (acima de 1000 mg / dL). Em gatos, o valor de FA é geralmente dentro da referência, pois além de não possuírem a isoenzima induzida por esteróides, a FA de gatos possui uma meia-vida aproximadamente doze vezes menor quando comparada com a dos cães (LOWE; CAMPBELL; GRAVES, 2008). Dessa forma, se a FA

estiver elevada em um gato com hipercortisolismo, deve-se investigar a presença de hepatopatias concomitantes e descartar diferenciais (VALENTIN et al., 2014; FELDMAN, 2015).

2.5.2.3 Alanina Aminotransferase (ALT)

Níveis elevados de ALT foram a única anormalidade encontrada nas análises das enzimas hepáticas. É provável que o aumento da atividade enzimática em gatos com hipercortisolismo seja secundária a alterações associadas ao diabetes mellitus (FELDMAN, 2015). Níveis elevados de ALT podem também estar associados à lipidose hepática, que é uma alteração secundária comumente relatada no hipercortisolismo felino de origem natural (LIEN; HUANG; CHANG, 2006).

2.5.2.4 Colesterol e Triglicerídeos

Os glicocorticoides inibem a atividade da lipase lipoproteica e aumentam a atividade de lipase hormônio sensível, reduzindo a depuração de colesterol e triglicerídeos da circulação, além de aumentarem a lipólise, respectivamente. No entanto, a hipercolesterolemia em felinos está mais relacionada ao quadro de diabetes mellitus secundária e obesidade do que ao estímulo dos glicocorticoides (FELDMAN, 2015).

2.5.3 Exame Qualitativo de Urina (EQU)

A realização de EQU para o hipercortisolismo felino tem pouco valor diagnóstico, entretanto é uma ferramenta útil para identificar os pacientes com diabetes mellitus secundária. O sinal de PU/PD em gatos com hipercortisolismo é observado quase exclusivamente como característica secundária, podendo estar relacionado a diabetes mellitus, DRC ou hipertireoidismo. Em cães, o sinal de PU/PD é marcante e na urinálise é observada a baixa densidade urinária (inferior a 1,020) ou até isostenúria (inferior a 1,008) além de concentrações de uréia e creatinina sérica de baixo a normal.(FELDMAN, 2015)

O mecanismo relacionado em cães é a possível supressão do hormônio antidiurético (ADH) induzida por glicocorticóides, o que leva a crer que em gatos este mecanismo não ocorra, visto que gatos com quadro de isostenúria ou hipostenúria associada a

hipercortisolismo geralmente possuem DRC concomitante. Além disso, é comum os gatos com hipercortisolismo apresentarem o aumento da densidade urinária, achado possivelmente associado a glicosúria ou presença de hipertireoidismo concomitante (FELDMAN, 2015). A urinálise geralmente revela glicosúria para os pacientes diabéticos e densidade normal a aumentada (BOLAND; BARRS, 2017).

2.5.4. Testes Hormonais

Para o diagnóstico, além da soma dos sinais clínicos e alterações de exames laboratoriais compatíveis, é necessária a realização de testes hormonais para confirmação de hipercortisolismo. Os testes mais comumente empregados são o teste de supressão com baixa dose de dexametasona (TSBDD), o teste de estimulação com ACTH e a mensuração de ACTH endógeno (NELSON; COUTO, 2015).

2.5.4.1 Teste de supressão por baixa dose de dexametasona (TSBDD)

O teste tem como objetivo avaliar a sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ao *feedback* negativo mediante a aplicação de um fármaco glicocorticoide (dexametasona) com intuito de suprimir a resposta de produção de cortisol endógeno. Em um animal saudável, ao ser injetada a dexametasona, as concentrações de glicocorticoide exógeno suprimem o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, diminuindo produção de CRH e ACTH e, por consequência, diminuindo a produção do cortisol. Em animais com hipercortisolismo, não ocorre supressão ou ocorre supressão parcial do cortisol, devido a característica autônoma de secreção de cortisol mediado pela massa tumoral. (FELDMAN, 2015, NELSON; COUTO, 2015)

A dose "baixa" de dexametasona significa o mínimo necessário para suprimir direta e completamente a síntese e a secreção de CRH e ACTH em indivíduos saudáveis (FELDMAN, 2015). Contudo, na espécie felina, a baixa dose de dexametasona (0,1 mg/kg) é 10 vezes maior que a utilizada em cães (0,01 mg/kg). O TSBDD consiste em primeiramente coletar uma amostra de sangue para mensurar o cortisol basal em repouso. Posteriormente, a dexametasona é administrada por via intravenosa seguindo-se mais duas coletas de sangue, a primeira 4 horas e a segunda 8 horas após a aplicação da dexametasona. Um animal saudável teria as concentrações de cortisol pós dexametasona menor ou igual a 0,8µg/dL. A falta de

supressão 4 ou 8 horas após a injeção indica o descontrole no eixo e valores de cortisol pós dexametasona iguais ou acima de 1,4 µg/dL são consistentes com hipercortisolismo. A faixa de de 0,9 a 1,3 µg/dL é considerada inconclusiva e necessita de maior investigação, sendo indicada a realização de outros testes adicionais (FELDMAN, 2015; SCOTT-MONCRIEFF, 2010).

Em um animal com tumor adrenocortical, a liberação de cortisol autônomo exerce um papel semelhante ao da dexametasona, suprimindo a produção de CRH e ACTH. Por isso, para o resultado do teste ser consistente com HAD, este não deve apresentar resposta a ação da dexametasona, não havendo supressão do cortisol em 4 nem em 8h. Já nos indivíduos com PDH, o padrão é distinto, a dexametasona pode ter um efeito supressor do eixo e as concentrações de cortisol diminuírem, porém este efeito é transitório devido ao metabolismo do fármaco e, de modo geral, antes de 8h as concentrações já voltam a aumentar. Assim, em indivíduos com PDH, há a supressão da resposta em 4h e, em 8h, as concentrações de cortisol já se encontram acima do valor de referência para animais saudáveis. Além do mais, a não supressão em 4h não descarta PDH, pois tumores de hipófise que são resistentes aos glicocorticóides podem estabelecer um padrão semelhante ao HAD e não responderem a ação da dexametasona. Nos casos de PDH em que há a supressão, para a resposta ser considerada suprimida consistente com tumor hipofisário alguns critérios são estabelecidos: os valores de cortisol de 4h devem estar abaixo do valor de referência do laboratório ou os valores de 4h ou 8h inferiores a 50% do valor basal. Ainda assim, muitas vezes são necessários exames adicionais para essa diferenciação, como os exames de imagem e mensuração de ACTH endógeno(FELDMAN, 2015)

2.5.4.2 Teste de estímulo por ACTH

O teste de estímulo por ACTH consiste em avaliar a resposta de produção de cortisol das adrenais frente a um estímulo com ACTH. Primeiramente é coletada uma amostra para determinação de cortisol basal e na sequência é aplicada uma dose de ACTH sintético (125 µg/gato ou 5 µg/kg) por via intravenosa. Após um hora da aplicação, é realizada outra coleta para determinar o cortisol pós-ACTH. Animais saudáveis têm cortisol entre 6 a 15 µg / dL, enquanto animais com hipercortisolismo têm uma resposta exacerbada na produção de cortisol pós-ACTH superiores a 19 µg / dL. Respostas entre 15µg a 19 µg / dL são consideradas limítrofes ou inconclusivas (FELDMAN, 2015).

O teste é mais rápido e de fácil interpretação quando comparado ao teste de a supressão por baixa dose de dexametasona (TSBDD), no entanto, o teste de estímulo por ACTH apresenta baixa sensibilidade para felinos, não sendo considerado de eleição. Em um estudo com 30 gatos diagnosticados com hipercortisolismo, a sensibilidade do teste de estímulo foi de 56%, demonstrando não ser um teste confiável para diagnóstico de hipercortisolismo em gatos (VALENTIN et al., 2014). O teste de estímulo por ACTH é indicado para monitoramento a longo prazo de tratamento, assim como para diferenciar o hiperadrenocorticismo natural do iatrogênico (FELDMAN, 2015).

2.5.4.3 Mensuração de ACTH Endógeno

Concentrações circulantes de ACTH endógeno têm sido usadas para ajudar a discriminar HPD de HAD. A dosagem de ACTH endógeno é uma ferramenta confiável para detectar HPD no gato. Concentrações acima dos valores de referência são consistentes com HPD. Entretanto, devido a secreção de ACTH é ser episódica no gato, não é um teste infalível, pois um resultado normal na mensuração desse hormônio não descarta HPD. É um exame realizado com apenas uma coleta e de fácil interpretação, no entanto, necessita de alguns cuidados na coleta e com as amostras, pois o ACTH é de fácil degradação e pode ser subestimado (FELDMAN, 2015). É um bom exame para diferenciar HPD de HAD nos casos em que o diagnóstico não ficou esclarecido com os testes hormonais e exames de imagem (VALENTIN et al., 2014). Gatos com HPD terão o resultado de ACTH endógeno no limite superior ou exageradamente superior ao valor de referência devido a secreção autônoma de ACTH. Em contrapartida, gatos com HAD terão os valores no limite inferior ou até mesmo valores indetectáveis de ACTH endógeno devido ao efeito supressor do cortisol na hipófise. (FELDMAN, 2015)

2.5.5 Exames de Imagem

Exames de imagem são importantes para o diagnóstico, além de auxiliar na identificação de alterações sistêmicas concomitantes ao hipercortisolismo. A ultrassonografia abdominal é um exame indispensável para o diagnóstico, pois auxilia na diferenciação do HPD de HAD e na investigação das demais alterações em órgãos alvos consistentes com hipercortisolismo (NELSON; COUTO, 2015). Além disso, nos pacientes em que a suspeita é

macrotumor hipofisário, é necessária a realização de exames de imagem avançados para complementar o diagnóstico, como a tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética. A radiologia é complementar para identificar outras alterações sistêmicas, como hepatomegalia ou presença de metástases, sendo assim, não possui um valor diagnóstico importante pois as glândulas adrenais só são identificadas na radiografia se estiverem calcificadas (FELDMAN, 2015).

2.5.5.1 Ultrassonografia Abdominal

A ultrassonografia abdominal é uma ferramenta útil no auxílio ao diagnóstico do hipercortisolismo em gatos por permitir a avaliação das adrenais (FELDMAN, 2015). Embora a ultrassonografia abdominal não exclua a necessidade da realização de testes hormonais, é uma ferramenta auxiliar para distinguir HPD de HAD, visto que possibilita a identificação de neoplasia, hiperplasia ou atrofia das glândulas adrenais (VALENTIN et al., 2014; PÉREZ-LÓPEZ et al., 2020). A identificação de adrenais com largura superior a 0,5cm, são indicativos de suspeita de adrenomegalia e valores de largura superiores de 0,8 são altamente sugestivos (NELSON; COUTO, 2015). A presença de hiperplasia bilateral adrenal é indicativo de PDH, assim como o alargamento unilateral acompanhado de atrofia da adrenal contralateral é altamente sugestivo de um adenoma ou adenocarcinoma corticoadrenal. Além de determinar o tamanho, o exame permite avaliar a ocorrência e o grau de invasão de um tumor adrenal nas estruturas vasculares circundantes antes do tratamento cirúrgico. Além disso, a ultrassonografia abdominal também pode ajudar a determinar outras alterações sistêmicas além do hipercortisolismo que podem interferir na conduta clínica, como por exemplo alterações renais, hepáticas, pancreáticas ou metástases (VALENTIN et al., 2014; DUESBERG; PETERSON, 1997)

2.5.5.2 Exames de imagem avançados

A TC ou a RM são exames de imagem avançados e podem ser ferramentas de alto valor diagnóstico. Para a realização destes exames é indicado que já seja diagnosticado o hipercortisolismo pelos testes hormonais e complementares e/ou um suspeita de macrotumor de hipófise. São indicados para avaliar a presença e o tamanho de tumores hipofisários, além de avaliar o grau de compressão das estruturas adjacentes quando se tratam de macrotumores (VALENTIN et al., 2014).

Gatos com hipercortisolismo que possuem sinais neurológicos decorrentes da síndrome macrotumoral hipofisária necessitam da realização destes exames de imagem avançados para confirmação de diagnóstico, pois nenhum exame bioquímico ou endócrino se correlaciona de forma confiável com o tamanho de um tumor hipofisário. Além disso, a TC e RM são indispensáveis quando há a intenção de realizar hipofisectomia ou radioterapia (CATS, 2001). Geralmente, os tumores são bem circunscritos e demonstram aumento de contraste forte, uniforme e de fácil identificação (CATS, 2001; LORENZ; COATES; KENT, 2011). Tanto a TC quanto a RM tem alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de tumores hipofisários que se aproximam de 1 cm de diâmetro (CROSS; MORELAND; WALLACK, 2012; FELDMAN, 2015). A RM é superior à TC pois possibilita a identificação de outras alterações associadas ao tumor como edema, cistos, hemorragia e necrose (NELSON; COUTO, 2015).

2.6 Tratamento

2.6.1 Terapia farmacológica

2.6.1.1 Trilostano

A terapia medicamentosa de primeira escolha para o controle do hipercortisolismo felino é o trilostano, um fármaco que inibe reversivelmente a 3-beta hidroxisteroide desidrogenase, enzima responsável pela conversão de pregnenolona e 17- α -hidroxipregnenolona em progesterona e 17- α -hidroxiprogesterona, os quais são precursores do cortisol e outros esteróides (BOLAND; BARRS, 2017). O trilostano tem sido usado com sucesso no tratamento de cães com hipercortisolismo de origem natural. Os resultados descritos em felinos utilizando a terapia com trilostano são diversos e, embora sua eficácia ainda esteja sendo estudada, ainda é uma melhor opção quando comparada ao mitotano, geralmente ineficaz em felinos (BOLAND; BARRS, 2017; NEIGER et al., 2004; SCUDDER; KENNY; NIESSEN, 2015).

A maioria dos gatos tratados com trilostano mostram redução dos sinais clínicos, diminuição da dose de insulina (se diabéticos) e redução nos valores de cortisol. No entanto, alguns pacientes podem não responder completamente à terapia, não apresentando uma resolução completa dos sinais clínicos. Uma dose inicial adequada para maioria dos gatos é a dose de 10 mg/gato a cada 12 horas, ou alternativamente iniciar com uma dose de 30 mg/gato

a cada 24 horas, por exemplo. Um teste de estimulação com ACTH deve ser executado 7 a 14 dias após o início da terapia para controlar a resposta da adrenal ao medicamento. O uso de trilostano é uma alternativa medicamentosa viável e tem se mostrado eficaz no controle dos sinais clínicos. O número de gatos tratados com trilostano na literatura é limitado, mas ainda é a terapia medicamentosa de eleição pois nenhuma outra alternativa terapêutica disponível obteve maior sucesso. O trilostano também é utilizado para estabilizar clinicamente os pacientes antes de optar pelo tratamento cirúrgico (BOLAND; BARRS, 2017; FELDMAN, 2015; NEIGER et al., 2004).

Apesar do trilostano ser a opção de tratamento medicamentoso mais segura e eficaz para HPD, o uso a longo prazo pode trazer alguns efeitos não desejados. Em pacientes com HPD, o trilostano ao inibir a produção de cortisol, reduz o pouco *feedback* negativo que havia sobre a hipófise, promovendo o aumento da liberação de ACTH. A longo prazo, este mecanismo faz com que doses cada vez doses maiores de trilostano sejam necessárias para controlar a hipercortisolemia. Devido a natureza frágil da glândula, acredita-se que este aumento dos níveis de ACTH induzam o aumento do fluxo sanguíneo adrenal, podendo ocasionar hemorragia adrenal, além de aumentar as chances de necrose adrenal e hipoadrenocorticismo secundário. (CHAPMAN et al., 2004; SCUDDER; KENNY; NIESSEN, 2015). Embora o controle do cortisol seja alcançado com as drogas que atuam sobre a adrenal, em contrapartida, há o aumento da síntese de ACTH pelo tumor. Este aumento de atividade secretória pelo tumor também está associado a aumento de volume, podendo favorecer o desenvolvimento de um macroadenoma e afetar o SNC (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006). Outros efeitos adversos do trilostano em gatos incluem anorexia, letargia, perda de peso, pancreatite e hipoadrenocorticismo secundário (BOLAND; BARRS, 2017).

2.6.1.2 Cabergolina

A cabergolina pode auxiliar no tratamento de hipercortisolismo, com objetivo de diminuir a secreção de ACTH, além de minimizar os possíveis efeitos deletérios causados pelo uso crônico de trilostano nos pacientes com HPD. A cabergolina é um agonista da dopamina de ação prolongada, com alta afinidade para o receptor de dopamina 2. Em humanos, é utilizada no tratamento da hiperprolactinemia e é considerada uma opção terapêutica para pacientes com acromegalia, adenomas hipofisários não-funcionais e síndrome de Cushing. Nos animais, a cabergolina atua inibindo a produção de ACTH e α -MSH e, dessa

forma, impede que altas concentrações de ACTH sejam secretadas minimizando a possibilidade da ocorrência de colapso e necrose da adrenal por estímulo excessivo. (CASTILLO et al., 2008; MICELI et al., 2021).

Um estudo avaliou a eficácia do tratamento da cabergolina em 63 cães com HPD, se mostrando eficaz por seu efeito antineoplásico, resultando na redução do diâmetro do adenoma hipofisário dos animais que foram responsivos ao tratamento. O uso exclusivo da cabergolina teve eficácia relatada na atuação diretamente sobre a neoplasia e a secreção de ACTH. A eficácia da cabergolina sobre os sinais clínicos ainda necessita de maior investigação e acredita-se que um maior tempo de terapia seja necessário para suprimir adequadamente a hipercortisolemia (CASTILLO et al., 2008). Na espécie felina, a terapia com cabergolina ainda necessita maiores estudos, entretanto, já foi relatado o quadro de remissão diabética em paciente felino com HPD após a administração desse fármaco (MICELI et al., 2021).

2.6.2 Adrenalectomia

Diferentemente da espécie canina, a adrenalectomia é um procedimento indicado tanto para os pacientes com HAD (adrenalectomia unilateral) e já foi muito indicada também para os pacientes com HPD (adrenalectomia bilateral) antes da introdução do trilostano. Embora tenha um potencial de cura, é um procedimento cirúrgico delicado e de alto risco devido a possibilidade de induzir um quadro de emergência decorrente de hipoadrenocorticismo iatrogênico (BOLAND; BARRS, 2017; VALENTIN et al., 2014). Independentemente de a escolha terapêutica ser cirúrgica, o tratamento medicamentoso com trilostano é necessário nas primeiras semanas antes da adrenalectomia, a fim de melhorar o estado catabólico, fragilidade cutânea e a cicatrização de feridas, reduzindo a possibilidade de complicações no trans e pós-cirúrgico (NELSON; COUTO, 2015). Nos pacientes com HAD, com a retirada do tumor adrenal, a adrenal contralateral geralmente se apresenta atrofiada e hipofuncionais, não podendo fornecer o aporte de cortisol no pós-operatório para manter a estabilidade do paciente (NEIGER et al., 2004). Por isso, os indivíduos devem ser tratados com doses decrescentes de glicocorticóides exógenos, até que a função seja restabelecida ao longo do tempo (FELDMAN, 2015). Candidatos a adrenalectomia devem ser bem escolhidos pois há a probabilidade de complicações relacionadas com a imunodeficiência, fragilidade cutânea e cicatrização de feridas. As complicações da adrenalectomia incluem hemorragia, má cicatrização, tromboembolismo, deiscência de suturas, lacerações de pele, sepse e

pancreatite, bem como hipoglicemia e hipoadrenocorticismo. Aproximadamente 50-70% dos gatos alcançam um tempo de sobrevivência superior a um ano após adrenalectomia, com a maior parte da mortalidade ocorrendo na primeira semana de pós-operatório (BOLAND; BARRS, 2017). O determinante mais importante para o prognóstico a longo prazo da adrenalectomia é a prevenção e controle da insuficiência adrenocortical contralateral e/ou hipoadrenocorticismo iatrogênico (CATS, 2001).

2.6.3 Hipofisectomia

A hipofisectomia transesfenoidal é um procedimento curativo nos casos de HPD, entretanto possui muitas limitações devido a necessidade de profissionais capacitados com experiência cirúrgica e para o resultado ser bem sucedido depende do monitoramento do paciente, além da conformidade e colaboração do tutor para o período de pós-operatório (BOLAND; BARRS, 2017). É um método eficaz de tratamento que pode oferecer melhor segurança, qualidade de vida e maior taxa de sobrevivência quando comparada a adrenalectomia (CATS, 2001). A hipofisectomia possui algumas vantagens, entre elas a não interferência na produção mineralocorticóide e menor taxa de complicações pós-operatórias quando bem sucedida (CATS, 2001). O cuidado ao manejo pós-operatório é necessário para manejar complicações como hipoadrenocorticismo, hipotireoidismo e diabetes insípido. (BOLAND; BARRS, 2017). Em gatos, deve-se atentar a cicatrização e fechamento do palato mole além de monitorar frequentemente as funções endócrinas, de preferência a cada 4 a 6 meses (MEIJ, 2001).

2.6.4 Radioterapia

A radioterapia para pacientes com macrotumor hipofisário geralmente envolve tratamentos múltiplos fracionados. A radiação tem como objetivo reduzir a massa tumoral e impedir o desenvolvimento dos sinais neurológicos, não excluindo totalmente o tratamento com trilostano, pois ainda pode ser necessário para controlar os sinais clínicos de hipercortisolismo (NELSON; COUTO, 2015). O primeiro estudo utilizando a radioterapia como alternativa para o tratamento de macroadenomas de hipófise foi em cães, publicado em 1990. Resultados positivos foram obtidos, uma vez que os sinais neurológicos regrediram em todos animais. Depressão mental foi o efeito não desejado mais encontrado após a aplicação da radiação (DOW et al., 1990).

A disponibilidade de equipamentos como o acelerador linear e a necessidade de anestesia faz com que a radioterapia seja uma alternativa limitada em muitos países. A radioterapia fracionada, que possui uma melhor eficácia, necessita uma sequência de eventos no qual o animal precisa ser anestesiado, o que aumenta potencialmente o risco de vida em pacientes debilitados. Um pequeno número de gatos foram relatados utilizando a radioterapia e os resultados obtidos foram diversos, incluindo melhora clínica em alguns animais assim como efeitos adversos indesejados. Os pacientes que respondem ao tratamento podem ter sobrevida prolongada de um a dois anos. Gatos com diabetes mellitus concomitante podem reduzir as necessidades de insulina, assim como gatos com sinais neurológicos podem demonstrar melhorias nos sinais (MAYER; GRECO; LARUE, 2006).

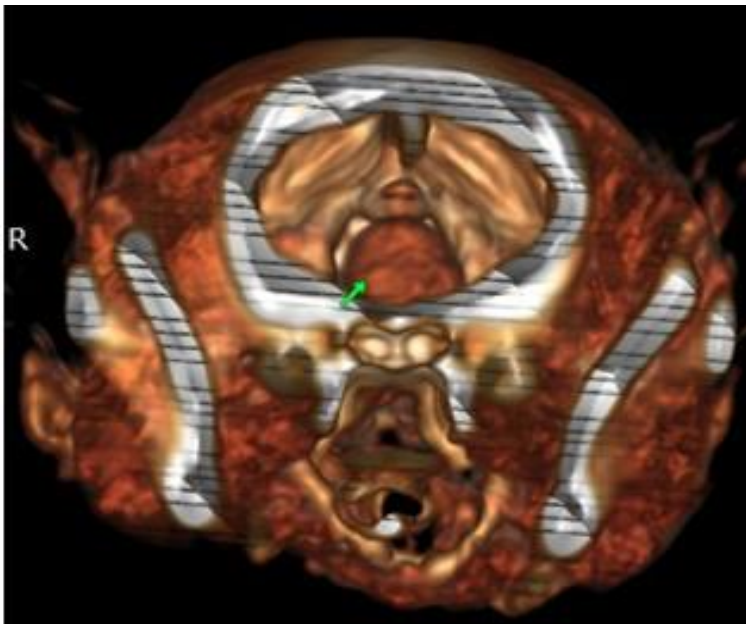
Os efeitos não desejados da radiação podem ocorrer no início ou até meses após o tratamento (BOLAND; BARRS, 2017). Os sinais descritos incluem sinais dermatológicos, auditivos, visuais e neurológicos. Foram descritos em estudos sinais dermatológicos como alopecia e despigmentação nos locais em que foi aplicada a radiação, e auditivos incluindo a otite externa e a perda auditiva. Sinais oculares como a catarata bilateral também foram descritos, podendo aparecer até meses após o tratamento, visto que a lente é uma estrutura extremamente radiosensível e doses baixas de radiação podem induzir catarata. Os efeitos colaterais podem ser controlados com doses antiinflamatórias de glicocorticoides, entretanto alguns casos são irreversíveis, como a necrose cerebral (MAYER; GRECO; LARUE, 2006)

3. RELATO DE CASO

Em maio de 2021, no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS) foi atendida uma gata de 15 anos, sem raça definida, fêmea e castrada que foi encaminhada por um serviço externo de neurologia para uma avaliação endócrina. A queixa relatada pela proprietária era de que a paciente estava apresentando sinais comportamentais neurológicos há cerca de um ano, entre eles o *headpressing*, andar compulsivo e em círculos, além da dificuldade para usar a caixa de areia. Antes de consultar no HCV-UFRGS a paciente já havia passado por outros profissionais, incluindo um serviço especializado em neurologia, onde foi solicitado a realização de ultrassonografia abdominal (US) e tomografia computadorizada (TC). A US realizada em torno de um ano antes da consulta já havia apontado o fígado com dimensões aumentadas (hepatomegalia), entretanto, as adrenais não foram visualizadas. A TC identificou uma estrutura nodular com dimensões de aproximadamente 1,85cm x 1,4cm x 1,4cm (eixo rostrocaudal x laterolateral x dorsoventral), ocupando a base do diencéfalo e mesencéfalo e ocasionando a compressão de telencéfalo, tronco encefálico e sistema ventricular (Figura 1). O laudo sugeriu o possível envolvimento de tálamo/hipotálamo, hipófise, corpo mamilar, pedúnculo cerebral, quiasma óptico, pilares do cérebro. Com a realização destes exames de imagem avançados foi possível diagnosticar a presença de um macrotumor na região da hipófise e intervenção cirúrgica foi a alternativa escolhida pela proprietária.

A proprietária buscou auxílio especializado no serviço de endocrinologia com a intenção de realizar uma avaliação endócrina prévia para prosseguir com a realização da hipofisectomia. Durante a anamnese, a proprietária relatou que além dos sinais comportamentais a paciente apresentava poliúria e que notava demora no crescimento dos pelos em áreas de tricotomia. A dieta fornecida era exclusivamente úmida, utilizando quatro unidades de sache diárias. A paciente já fazia uso de gabapentina 15mg/dia e possuía histórico prévio de neoplasia mamária e piometra, sendo assim, já havia realizado cirurgia de mastectomia previamente.

Figura 1- Reconstrução em três dimensões de tomografia computadorizada de corte transversal de crânio indicando a presença de massa na região hipofisária (seta verde)



Fonte: Soul Vet, 2020

Na consulta, alguns exames prévios realizados foram apresentados pela tutora, incluindo exames hematológicos, bioquímicos e urinálise pois suspeitava-se de hipercortisolismo felino, bem como um TSBDD com resultados compatíveis com HPD. Também foi realizada dosagem de T4 livre, que resultou em 1,41ng/dL (referência do laboratório: 1,0-3,0ng/dL). No TSBDD o cortisol basal mensurado foi de 2,77 µg/dL (referência do laboratório: 1,0-4,5 µg/dL) e o cortisol 8 horas pós-dexametasona em 1,77 µg/dL (referência do laboratório: <1,4). Contudo, em avaliação prévia com endocrinologista, realizada meses antes da consulta, não havia sido considerado início de tratamento da paciente devido a presença de um macroadenoma e poucos sinais clínicos de hipercortisolismo. Quando a tutora agendou a consulta no Serviço de Endocrinologia do HCV relatando o histórico do caso, o médico veterinário responsável, e Coordenador do Serviço solicitou exames adicionais, incluindo a mensuração do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), ACTH endógeno e insulinemia, os quais foram realizados antes da consulta. O resultado da mensuração de ACTH endógeno foi de 887,0 pg/ml (valor de referência do laboratório: 10-60 pg/ml) e o resultado da dosagem de IGF-1 foi de 64,00 nmol/L (valores de referência do laboratório: 12,0-92,0 nmol/L).

No exame clínico a paciente apresentava escore de condição corporal 4/9, estado mental alerta, hidratada, temperatura corporal em 37,2°C, frequência cardíaca em 200bpm e respiratória 28rpm. As mucosas estavam hipocoradas e o tempo de preenchimento capilar <2 segundos. Na avaliação da pele foi identificada atrofia e fragilidade cutânea (Figura 2), telangiectasia, e alopecia nas áreas de tricotomia, especialmente no ventre na época da ultrassonografia meses antes e no membro torácico direito onde havia sido realizada uma coleta. No exame físico, a paciente apresentou os sinais de andar compulsivo e em círculos pelo consultório. A paciente não apresentou alterações a nível de ausculta cardiorrespiratória e palpação abdominal, manteve o tônus muscular na avaliação e o índice de massa muscular atribuído foi de 2/3. No exame neurológico foi identificado déficit proprioceptivo nos quatro membros. Foi realizada uma coleta para exames laboratoriais e uma mensuração da glicemia no ambulatório, que resultou em 143 mg/dL durante a consulta. O animal era dócil, demonstrou tolerar bem a consulta e por isso foi considerada que a hiperglicemia estava com maior potencial de caráter pré-diabético frente ao hipercortisolismo, do que uma possível hiperglicemia por estresse. Associado a isso, a mensuração de insulina prévia havia resultado em uma concentração de 4,36 µUI/mL (valores de referência do laboratório: 4 – 15 µUI/mL) corroboraram esta impressão de pré-diabetes.

Com a dosagem de ACTH endógeno, TSBDD, juntamente ao conjunto de sinais clínicos e exame de TC foi estabelecido o diagnóstico de hipercortisolismo secundário a macroadenoma de hipófise. O tratamento prescrito inicialmente foi de trilostano 5mg uma vez ao dia pelo período de 5 dias e depois passar para duas vezes ao dia. O achado dos exames hematológicos e bioquímicos realizados foram linfopenia, hiperglicemia, azotemia e discreto aumento de FA (Tabela 2). Também foi solicitado a mensuração de SDMA (dimetilarginina simétrica) que resultou em 18,2 µg/dL (referência do laboratório: 0 a 14,9 µg/dL). Embora a paciente tenha apresentado hiperglicemia no ambulatório e nos exames laboratoriais, os valores de frutamina ainda se encontravam dentro da referência (Tabela 2).

Figura 2 – Vista ventromedial direita da paciente sob contensão, evidenciando alopecia e ausência de crescimento piloso na região de tricotomia para realização de ultrassonografia abdominal, atrofia epidérmica (pele pinçada entre os dedos) e discreta telangiectasia (seta preta).



Fonte: Prof. Dr. Álan Gomes Pöpl, 2021

Posteriormente, foi associado ao trilostano a cabergolina dose 23 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a cada 48h. Foi prescrito maropitant (antiemético) 2mg/kg para prevenir a ocorrência de efeitos não desejados sendo administrado 1h antes durante as três primeiras administrações de cabergolina, uma vez que é comum vômito importante após a primeiras doses de cabergolina. A tutora relatou dificuldade na administração do trilostano e este foi suspenso durante as primeiras semanas da administração de cabergolina, especialmente pela aparente piora no quadro neurológico da paciente. No período da terceira administração de cabergolina a paciente apresentou um agravamento do quadro clínico geral, além da piora dos sinais comportamentais. A tutora relatou o agravamento da poliúria, polidipsia, agitação e vocalização noturna, embora estivesse mantendo o tratamento com gabapentina. No décimo dia de tratamento com cabergolina a paciente apresentava maior desorientação, apatia e dificuldade para caminhar. Foi indicada a repetição dos exames bioquímicos e urinálise para investigar presença de glicosúria. A urinálise não foi realizada, entretanto os resultados dos exames bioquímicos revelaram hiperglicemia e frutossamina dentro do valor de referência (Tabela 2). Com a intenção de melhora no quadro neurológico, foi administrada prednisolona 1mg/kg dose única para observar se havia melhora clínica nas 24 horas subsequentes. Ainda assim a paciente apresentava piora nos sinais comportamentais bem como apatia e dificuldade

para se alimentar e beber água. Foi interrompida a terapia com a cabergolina e iniciado prednisolona a cada 12 horas na dose de 1 mg/kg por 48h.

Tabela 2 - Resultados dos exames hematológicos e bioquímicos do caso clínico relatado referentes aos meses de maio e agosto de 2021

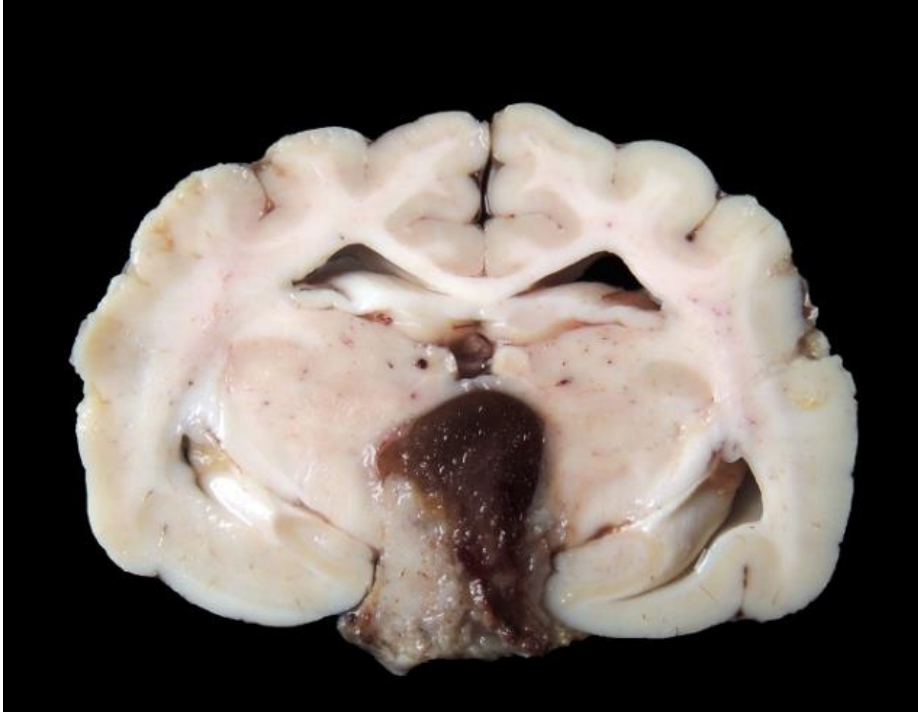
	Mai/2021	Agosto	Valores de referência
Eritrócitos	7.71 milhões / mm ³	8.47 milhões / mm ³	5.0 - 10.0 milhões / mm ³
Hemoglobina	13.40 g%	15.40 g%	8 - 15 g%
Hematócrito	39.00 %	44.00 %	30 - 45 %
VGM	50.58	51.95	39 – 55
CHGM	34.36	35.00	30 – 36
Leucócitos totais	5700 mm ³	12700 mm ³	5500 19500
Segmentados	4617	11557	2500- 12500
Linfócitos	912	762	1500-7000
Contagem de plaquetas	380.000 /mm ³	380.000 /mm ³	200.000-600.000 /mm ³
PPT	7,6	9.00	6.0 a 8.0 g/dl
Albumina	3.04	2.65	2.1 - 3.9 g/dl
ALT	39.24	45.33	6.0 - 83.0 U/I
Creatinina	2.17	2.64	0.6 - 1.8 mg/dl
Uréia	-	240.90	10.0 - 60.0 mg/dl
FA	-	173.10	25.0 - 93.0 U/I
Fósforo	3.37	173.10	2.9 - 8.0 mg/dl
Glicose	196.80	162.40	60.0 - 120.0 mg/dl
Frutosamina	355.10	300.80	219 - 340 µmol/L

Após a interrupção da cabergolina a proprietária relatou melhora inicial do quadro, entretanto em poucos dias os sinais voltaram a agravar, dessa vez incluindo tremores. Com a piora clínica do quadro neurológico e dos parâmetros renais (Tabela 2), a paciente foi internada em estado grave em uma clínica particular especializada em neurologia com suspeita de elevação da pressão intracraniana (PIC) causando o agravamento da condição neurológica. Perante a falta de resposta às terapias aplicadas na clínica para tentar reduzir a PIC, a tutora preferiu levar a paciente para casa, vindo a óbito em menos de 24 horas. Foi solicitado exame de necropsia, e após concordância da tutora, o corpo da paciente foi encaminhado para exame *post-mortem* no setor de Setor de Patologia Veterinária da UFRGS.

Os achados da necrópsia revelaram, no exame macroscópico da cabeça, a presença de uma massa na região da hipófise, medindo 1,5 cm de diâmetro, que se estendia ao hipotálamo, tálamo e mesencéfalo, comprimindo-os (Figura 3). No exame microscópico da hipófise, as células neoplásicas realizavam compressão e invasão do diencéfalo e mesencéfalo, apresentando infiltrado inflamatório de macrófagos que continham hemossiderina, astrogliose multifocal moderada e moderada vacuolização da substância branca. As adrenais apresentaram proliferação neoplásica multifocal de células epiteliais, bilateralmente. Entretanto, na região cortical também continham áreas multifocais de mineralização e áreas de hiperplasia de células da cortical (hiperplasia nodular).

No exame macroscópico do fígado foi identificado dimensões aumentadas e bordos arredondados (hepatomegalia), além de revelar uma proliferação neoplásica, que ao exame microscópico apresentou-se com características semelhantes às encontradas nas adrenais, de possível origem metastática. As tireoides apresentaram área focal nodular com proliferação neoplásica de características consistentes com adenoma de tireoide. Os rins apresentavam áreas de fibrose intersticial associada a discreto infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos, além de mineralização de células epiteliais na área medular. Demais órgãos sem alterações significativas. O laudo da necrópsia teve como diagnóstico o adenoma de adeno-hipófise acompanhado de carcinoma metastático em fígado e adrenal (de provável origem mamária), adenoma de tireoide e insuficiência renal crônica.

Figura 3 – Corte transversal do encéfalo da paciente na região da hipófise evidenciando a presença de macroadenoma hipófise (1,5cm de diâmetro) de coloração vermelho-escura com expansão dorsal comprimindo hipotálamo, tálamo e ventrículos.



Fonte: Setor de Patologia Veterinária da UFRGS, 2021

4. DISCUSSÃO

Uma vez que um animal de idade avançada apresenta sinais neurológicos, neoplasia intracraniana deve estar entre os primeiros diagnósticos diferenciais como suspeita clínica (LORENZ; COATES; KENT, 2011), como ocorreu no paciente desse relato. O conjunto de sinais clínicos acompanhado do laudo da tomografia computadorizada e achados de necropsia deixa claro que a origem dos sinais comportamentais era decorrente da compressão realizada pelo macroadenoma de hipófise sobre as estruturas adjacentes (tálamo, hipotálamo, mesencéfalo). O déficit proprioceptivo pode ter origem da compressão de vias proprioceptivas devido ao grande diâmetro da massa, concordando com o descrito na literatura (FRACASSI et al., 2007).

Além do diagnóstico de macrotumor de hipófise, os sinais identificados na avaliação como alopecia, fragilidade cutânea, abdômen pendular e hiperglicemia sugeriam que o caso se tratava de uma neoplasia hipofisária funcional, isto é, secretora de hormônio. Neoplasias hipofisárias funcionais em felinos podem ocasionar acromegalia ou hipercortisolismo, e ambas possuem como principal complicação a ocorrência da diabetes mellitus secundária. As concentrações sanguíneas de IGF-1 são geralmente aumentadas ou limítrofes em gatos acromegálicos, dado que torna improvável a possibilidade de acromegalia no caso frente ao resultado da dosagem de IGF-1 ter sido dentro dos valores de referência (BERG et al., 2007). A atrofia muscular identificada no exame clínico acompanhado da hepatomegalia revelada na ultrassonografia, também eram consistentes com o diagnóstico de hipercortisolismo. O catabolismo proteico mediado pelo cortisol além da mobilização hepática de aminoácidos para a gliconeogênese provocam as alterações de atrofia muscular e hepatomegalia (FELDMAN, 2015). Juntamente aos sinais clínicos altamente sugestivos, TSBDD e mensuração de ACTH endógeno positivos, foi possível confirmar o diagnóstico de hipercortisolismo felino secundário a um macroadenoma hipofisário (CROSS; MORELAND; WALLACK, 2012; FRACASSI et al., 2007).

Os glicocorticoides possuem um forte efeito antiinflamatório e, nesse caso, o estado de hipercortisolemia poderia possuir um papel auxiliar no controle da inflamação peritumoral ocasionado pela massa tumoral. Os corticosteróides são utilizados na terapia paliativa de tumores intracranianos e possuem um efeito benéfico no controle do edema e inflamação (ANÕR, 2007; LORENZ; COATES; KENT, 2011). Com a introdução da terapia farmacológica (trilostano e cabergolina) para o controle do hipercortisolismo, foi observado um agravamento dos sinais comportamentais, que pode ser explicado pela diminuição da

síntese de cortisol pelo efeito dos medicamentos. Apesar destas observações deporem a favor da eficácia dos diferentes fármacos no controle do hipercortisolismo, houve piora do estado neurológico da paciente. O infiltrado inflamatório identificado na avaliação microscópica das células neoplásicas esclarece a possível ocorrência de um efeito antiinflamatório proporcionado pela hipercortisolemia visando minimizar os efeitos compressivos do tumor (NEIGER et al., 2004; ANÕR, 2007; CASTILLO et al., 2008).

A paciente correspondia aos 10% dos pacientes felinos com hipercortisolismo que não apresentam diabetes mellitus secundário. No entanto, as mensurações de glicemia em todos exames coletados estavam acima do valor de referência. Até o momento da consulta a paciente não havia apresentado glicosúria nos dois EQUs realizados anteriormente. O aumento na sede e micção não é esperado frente a cabergolina, e devido ao histórico de hipercortisolismo e pré-diabetes foi indicado repetir a urinálise para verificar se havia presença de glicosúria. Devido a última urinálise solicitada não ter sido realizada, não há como concluir se a poliúria e polidipsia era decorrente apenas da doença renal crônica concomitante ou se a diabetes mellitus já haveria se estabelecido, contudo, a glicemia de 160 mg/dL documentada ainda encontra-se abaixo do limiar renal de reabsorção renal de glicose em felinos (LOWE; CAMPBELL; GRAVES, 2008; VALENTIN et al., 2014; SCOTT-MONCRIEFF, 2010). Entretanto, os marcadores de função renal estavam agravando, o que pode ter contribuído para o quadro de aumento da poliúria, polidipsia acompanhados de apatia, fraqueza e dificuldade para se alimentar, que são sinais clínicos de doença renal crônica.

Os receptores dopaminérgicos têm ação inibitória no lobo anterior da hipófise. Dessa forma, drogas dopaminérgicas estão sendo utilizadas para o tratamento de HPD com sucesso variável (ANTAKLY et al., 1987; CARON et al., 1978). Entre elas, destaca-se o uso da cabergolina, agonista do receptor D2, que além ao inibir a secreção de ACTH, possui efeito antineoplásico com potencial de redução da neoplasia hipofisária (CASTILLO et al., 2008). Alterações comportamentais podem ser observadas devido a introdução de um fármaco agonista dopaminérgico, entretanto ao longo do tempo é esperado que o animal se adapte. No caso descrito, o efeito da cabergolina não foi tolerada pela paciente, pois o quadro neurológico foi agravando gradualmente conforme percorria a terapia. Isso pode ser explicado devido ao fato do macroadenoma já possuir dimensões significativas no momento da introdução e, dessa forma, qualquer pequena redução da concentração de cortisol induzida pelo efeito supressor de ACTH da cabergolina já promoveria manifestações referentes ao efeito compressivo do tumor, seguido da piora do quadro neurológico.

Optar pelo uso da cabergolina em alternativa a intolerância da paciente ao trilostano teve por objetivo um controle do hipercortisolismo a partir do controle da secreção do ACTH. Além disso, a ação da cabergolina possui potencial para frear o crescimento do marcoadenoma devido ao seu efeito inibitório sobre o ACTH. No caso, a preocupação frequente de evitar o desenvolvimento de diabetes mellitus insulino-dependente e/ou uma síndrome de fragilidade cutânea na paciente motivaram a tentativa contínua de manter alguma forma de controle do hipercortisolismo apesar da eventual piora do estado neurológico (CASTILLO et al., 2008; FELDMAN, 2015; MICELLI et al., 2021).

O trilostano, por suprimir o cortisol, tem o potencial de promover o crescimento do adenoma hipofisário (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006), não se mostrando uma opção terapêutica favorável para o caso descrito (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006). Nesse contexto, a cabergolina se mostrou mais propícia, por possuir um menor controle frente a hipercortisolemia e ação sobre a atividade do tumor. A associação com antiemético (maropitant 2mg/kg) na primeira semana foi utilizada tendo em vista que a ocorrência de êmese é o principal efeito adverso da cabergolina após as primeiras administrações (CASTILLO et al., 2008). A terapia com prednisolona foi introduzida no momento em que houve o agravamento do quadro neurológico, com a intenção de reduzir a inflamação ocasionada pela compressão do tumor (AÑOR, 2007). Apesar da paciente ter hipercortisolismo, não há contraindicação para uso de glicocorticoides em pacientes com síndrome de Cushing quando há evidências do benefício desta suplementação (FELDMAN, 2015). Os glicocorticoides são fármacos com potente ação sobre edema vasogênico associado a tumores no SNC (LORENZ; COATES; KENT, 2011).

Tendo em vista o quadro da paciente, a hipofisectomia transesfenoidal foi descartada como alternativa terapêutica, devido aos riscos trans e pós-operatório do procedimento aumentados pelas dimensões do tumor. Além disso, para a realização da hipofisectomia é necessário o controle prévio dos sinais clínicos de hipercortisolismo com intuito de minimizar complicações. Este controle prévio é realizado por meio da terapia medicamentosa, geralmente utilizando o trilostano como fármaco de eleição (CATS, 2001; MEIJ, 2001), o qual não foi bem tolerado pela paciente.

A eutanásia foi indicada devido à falta de resposta da paciente frente as terapias introduzidas, visto que optar por não tratar o hipercortisolismo resultaria, em questão de pouco tempo, no desencadeamento da diabetes mellitus secundária. Embora ainda não apresentasse glicosúria, a paciente já apresentava hiperglicemia crônica em todas as mensurações, o que reforça a hipótese do quadro pré-diabético. Por outro lado, optar tratar o

hipercortisolismo com trilostano piorou o quadro neurológico pelo seu potencial efeito de suprimir o cortisol e seus efeitos anti-inflamatórios, além de estimular a atividade secretória de ACTH pelo tumor, aumentando sua atividade (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2006). O mesmo ocorreu com a cabergolina, que devido a piora do quadro neurológico também não foi bem tolerada pela paciente.

Os achados de neoplasia adrenal e hepática, com característica de metástase, podem ser explicados pelo histórico de neoplasia mamária da paciente, tendo em vista de que a paciente já havia passado pelo procedimento de mastectomia previamente e segundo informações da tutora tratava-se de um carcinoma mamário. Além do nódulo adrenal, no exame microscópico as adrenais apresentavam característica de hiperplasia de células da cortical, achado consistente com as alterações decorrentes do HPD (FELDMAN, 2015). Por fim, apesar de não ter sido realizada avaliação recente de hormônios tireoidianos da paciente, sendo a última mensuração realizada no ano de 2020, o achado de adenoma tireoidiano na necropsia corrobora para um possível diagnóstico conjunto de hipertireoidismo na paciente (DA CUNHA et al., 2008).

5.CONCLUSÃO

O relato do caso atendido foi desafiador, levando em consideração que além do quadro neurológico decorrente de um macrotumor hipofisário, existia uma endocrinopatia secundária que amenizava as manifestações neurológicas do tumor devido aos efeitos do hipercortisolismo, ao mesmo tempo que impunha complicações a sobrevida e qualidade de vida da paciente. No entanto, os tratamentos disponíveis para controlar a hipercortisolemia produziram efeitos deletérios para estabilidade neurológica da paciente. Porém, ao optar por eventualmente não tratar o hipercortisolismo, o desenvolvimento diabetes mellitus secundária e síndrome de fragilidade cutânea, com suas inúmeras complicações.

As neoplasias intracranianas devem entrar para a lista de diferenciais no exame clínico de gatos de meia idade a idoso que possuem sinais neurológicos. Além de desenvolverem sinais neurológicos, quando localizadas na hipófise podem cursar com endocrinopatias secundárias cujas manifestações podem se confundir com as manifestações de diabetes mellitus secundária ao hipersomatotropismo ou hipercortisolismo.

O hipercortisolismo felino é uma doença incomum que necessita de maior visibilidade pela medicina veterinária, possuindo alto potencial de ser uma endocrinopatia subdiagnosticada. Levando em conta que os sinais são inespecíficos, e que a investigação e tratamento de uma doença endócrina rara possui alto custo, estas restrições financeiras podem desmotivar profissionais e tutores a investigarem, justificando em parte este subdiagnóstico. Na medicina felina não há o costume de descarte de hipercortisolismo na avaliação clínica de pacientes com resistência insulínica. Incentivar a investigação de hipercortisolismo nestes casos implica no aumento da qualidade de vida e melhora clínica destes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AÑOR, S. How I treat head trauma. In: Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional, 2007 Barcelona. Barcelona, Spain: AVEPA; 2007
- BOLAND, L. A.; BARRS, V. R. Peculiarities of feline hyperadrenocorticism: Update on diagnosis and treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 9, p. 933–947, 2017.
- KLEIN, B.G. Glândulas Endócrinas e suas Funções. In: KLEIN, B.G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2014, cap. 34, p. 935-1014.
- CASTILLO, V. A. et al. Cushing's disease in dogs: Cabergoline treatment. **Research in Veterinary Science**, v. 85, n. 1, p. 26–34, 2008.
- CATS, P. H. Transsphenoidal Hypophysectomy for Treatment of. **Veterinary surgery**. vol.30 p. 72–86, 2001.
- CHAPMAN, P. S. et al. Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. **Journal of Small Animal Practice**, v. 45, n. 6, p. 307–310, 2004.
- CORGOZINHO, K. B. et al. Adenoma de hipófise em uma gata com hiperadrenocorticismo. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 38, n. 2, p. 205, 2018.
- CROSS, E.; MORELAND, R.; WALLACK, S. Feline Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism and Insulin Resistance Due to a Plurihormonal Adenoma. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 27, n. 1, p. 8–20, 2012.
- DA CUNHA, M. G. M. C. M. et al. Hipertireoidismo felino. **Ciencia Rural**, v. 38, n. 5, p. 1486–1494, 2008.
- DECLUE, A. E. et al. Hyperaldosteronism and Hyperprogesteronism in a Cat with an Adrenal Cortical Carcinoma. **Journal of veterinary medicine**. vol.19, p. 355–358, 2005.
- DOW, S. W. et al. Response of dogs with functional pituitary macroadenomas and macrocarcinomas to radiation. **Journal of Small Animal Practice**, v. 31, n. 6, p. 287–294, 1990.
- DUESBERG, C.; PETERSON, M. E. Adrenal Disorders in Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 27, n. 2, p. 321–347, 1997.
- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; REUSCH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, C.; BEHREND, E. Hyperadrenocorticism in cats. In: FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.; REUSCH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, C.; BEHREND, E. **Canine & Feline Endocrinology**. St. Louis, Missouri : Elsevier , cap. 15, p.467-497 , 2015
- FRACASSI, F. et al. Pituitary macroadenoma in a cat with diabetes mellitus, hypercortisolism and neurological signs. **Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine**, v. 54, n. 7, p. 359–363, 2007.

LIEN, Y. H.; HUANG, H. P.; CHANG, P. H. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 12 cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 42, n. 6, p. 414–423, 2006.

LORENZ, M.; COATES, J.; KENT, M. Stupor or Coma. **Handbook of Veterinary Neurology**. In: LORENZ, M.; COATES, J.; KENT, M. 5th ed, St. Louis, Missouri: Elsevier, cap. 12, p. 350-380, 2011

LOWE, A. D.; CAMPBELL, K. L.; GRAVES, T. Glucocorticoids in the cat. **Veterinary dermatology**, v. 1, n. 4, p. 340-347 2008.

MAYER, M. N.; GRECO, D. S.; LARUE, S. M. Outcomes of pituitary tumor irradiation in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 5, p. 1151–1154, 2006.

MEIJ, B. P. HYPOPHYSECTOMY AS A TREATMENT FOR CANINE AND FELINE CUSHING ' S DISEASE. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 31, n. 5, p. 1015-1041, 2001.

MEIJ, B. P. et al. Melanotroph pituitary adenoma in a cat with diabetes mellitus. **Veterinary Pathology**, v. 42, n. 1, p. 92–97, 2005.

MICELI, D. D. et al. Diabetes mellitus remission in a cat with hyperadrenocorticism after cabergoline treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 7, n. 2, p. 1–7, 2021.

NEIGER, R. et al. Trilostane therapy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 5 cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 2, p. 160–164, 2004.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Doenças da Adrenal. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G Rio de Janeiro: Elsevier, cap 53, p. 2385- 2480

PÉREZ-LÓPEZ, L. et al. Ultrasonographic evaluation of adrenal gland size in two body weight categories of healthy adult cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1–5, 2020.

PLOYNGAM, T. et al. Hemodynamic effects of methylprednisolone acetate administration in cats. **American journal of veterinary research**, v. 67, n. 4, 2006.

SCHÄCKE, H.; DÖCKE, W.-D.; ASADULLAH, K. Mechanisms involved in the side effects of gl... [Pharmacol Ther. 2002] - PubMed - NCBI. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 96, p. 23–43, 2002.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Insulin Resistance in Cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 241–257, 2010.

SCUDDER, C.; KENNY, P.; NIESSEN, S. Treatment of canine and feline hyperadrenocorticism: trilostane and the alternatives. **Companion Animal**, v. 20, n. 4, p. 230–238, 2015.

SHARMAN, M.; FITZGERALD, L.; KIUPEL, M. Concurrent somatotroph and plurihormonal pituitary adenomas in a cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 10, p. 945–952, 2013.

SIEBER-RUCKSTUHL, N. S. et al. Cortisol, aldosterone, cortisol precursor, androgen and endogenous ACTH concentrations in dogs with pituitary-dependant hyperadrenocorticism treated with trilostane. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 31, n. 1, p. 63–75, 2006.

SMITH, S. A. et al. Corticosteroid-Associated Congestive Heart Failure in 12 Cats. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 2, n. 3, p. 159–170, 2004.

TROXEL, M. T. et al. Feline Intracranial Neoplasia: Retrospective Review of 160 Cases (1985–2001) **Journal of veterinary internal medicine**.v.17 p. 850–859, 2003.

VALENTIN, S. Y. et al. Clinical findings, diagnostic test results, and treatment outcome in cats with spontaneous hyperadrenocorticism: 30 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 2, p. 481–487, 2014.