

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

MÁRCIO MARTÚLIO SARAIVA DE ALENCAR
RYAN DUARTE RODRIGUES

**HIPERADRENOCORTICISMO IATROGÊNICO EM CÃES: Uma revisão de
literatura**

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2023

MÁRCIO MARTÚLIO SARAIVA DE ALENCAR
RYAN DUARTE RODRIGUES

HIPERADRENOCORTICISMO IATROGÊNICO EM CÃES: Uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à
Coordenação do curso de Graduação em Medicina
Veterinária do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, em cumprimento as exigências para
obtenção do grau Bacharel em Médico Veterinário.

Orientador(a): Prof. Dr. Weibson Paz Pinheiro André

JUAZEIRO DO NORTE-CE

2023

MÁRCIO MARTÚLIO SARAIVA DE ALENCAR
RYAN DUARTE RODRIGUES

HIPERADRENOCORTICISMO IATROGÊNICO EM CÃES: Uma revisão de literatura

Este exemplar corresponde à redação final aprovada do Trabalho de Conclusão de Curso, apresentada a Coordenação de Curso de Graduação em Medicina Veterinária do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de Bacharel em Medicina Veterinária.

Data da aprovação: 08/12/2023

BANCA EXAMINADORA:

Orientador: DR. WEIBSON PAZ PINHEIRO ANDRÉ

Membro: ESP. KLÉBER PARENTE CISNEIROS DE ALENCAR

Membro: DRA. VANESSA RAQUEL PINTO DE BARROS

JUAZEIRO DO NORTE-CE

2023

HIPERADRENOCORTICISMO IATROGÊNICO EM CÃES: Uma revisão de literatura

Márcio Martúlio Saraiva de Alencar¹

Ryan Duarte Rodrigues¹

Weibson Paz Pinheiro André²

RESUMO

O hiperadrenocorticismo, também conhecido como síndrome de cushing (HAC), é uma endocrinopatia que tem como principal causa a produção ou administração em excesso de glicocorticoides. Tendo em vista a importância do diagnóstico e tratamento da HAC iatrogênica em cães e o excessivo uso de glicocorticoides empregados na clínica médica de pequenos animais, o presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre os exames diagnósticos mais precisos e confiáveis e os tratamentos preconizados para obtenção de resolução clínica. As informações deste trabalho foram obtidas a partir de artigos científicos disponíveis em bases de dados, como Scielo, Google Acadêmico e PubVet, além de livros com informações relevantes para o estudo, publicados entre os anos de 1995 a 2023. Os descritores utilizados na pesquisa foram “Cushing”, “Hiperadrenocorticismo Iatrogênico”, “Glicocorticoide”, e “Tratamento”. O hiperadrenocorticismo iatrogênico se caracteriza pela administração excessiva (exógena) de glicocorticoides, comumente relacionado a tratamentos dermatológicos prolongados, podendo ocorrer em qualquer espécie e idade. Em cães os sinais clínicos mais comuns são a poliúria, polidipsia, polifagia, fraqueza muscular generalizada, amiotrofia, distensão abdominal, alopecias de progressão simétrica bilateral, erupção papular, calcinose, pele fina e não elástica. O diagnóstico é considerado complexo e detém de métodos biológicos, sorológicos, histológicos e citológicos, dos quais se destaca o teste de estimulação por hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O estudo identificou as principais características do hiperadrenocorticismo iatrogênico em cães, incluindo sinais clínicos e métodos de diagnóstico e tratamento.

Palavras-chave: Cushing; Hiperadrenocorticismo; Iatrogênico; Glicocorticoide; Dermatologia veterinária.

ABSTRACT

Hyperadrenocorticism, also known as Cushing's syndrome (HAC), is an endocrinopathy whose main cause is the production or administration of excess glucocorticoids. Considering

the importance of diagnosing and treating iatrogenic HAC in dogs and the excessive use of glucocorticoids used in clinical treatments, the present article aims to review the literature on the most accurate and trusty diagnostic tests and treatments. recommended to obtain clinical resolution. The information for this work was obtained from scientific articles available in databases, such as Scielo, Google Scholar and PubVet, as well as books with information relevant to the study, published between the years 1995 and 2023. The descriptors used in the research were “Cushing”, ”Iatrogenic Hyperadrenocorticism”, “Glucocorticoid”, and “Treatment”. Iatrogenic hyperadrenocorticism is characterized by excessive (exogenous) administration of glucocorticoids, commonly related to prolonged dermatological treatments, and can occur in any species and age. In dogs, the most common clinical signs are polyuria, polydipsia, polyphagia, generalized muscle weakness, amyotrophy, abdominal distension, alopecia with bilateral symmetrical progression, papular eruption, calcinosis, thin and non-elastic skin. The diagnosis is considered complex and requires biological, serological, histological and cytological methods, of which the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test stands out. The study includes the main characteristics of iatrogenic hyperadrenocorticism in dogs, including clinical signs and diagnostic and treatment methods.

Key words: Cushing; hyperadrenocorticism; Iatrogenic; Glucocorticoids; Veterinary dermatology.

1 Discente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. Email: martuliosaraiva@gmail.com; ryan36duarte@gmail.com

2 Docente do curso de Graduação em Medicina Veterinária. Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. Email: weibsonpaz@leaosampaio.edu.br

1 INTRODUÇÃO

O sistema endócrino tem como base de conceito a coordenação e a regulação das funções fisiológicas, isso acontece por meio dos mensageiros chamados hormônios (KLEIN, 2021). Uma das principais classes de hormônios são as proteínas, da qual faz parte a insulina, hormônios de crescimento e principalmente a corticotrofina (ACTH). O hiperadrenocorticism, também conhecido por síndrome de Cushing (HAC), é uma endocrinopatia relacionada a distúrbios gerados por exposição acentuada e prolongada de hormônios glicocorticoides, seja endógeno ou exógeno, em cães de todas as idades, porém com predisposição a algumas raças como Poodle,

Teckel, Beagle, Terrier Brasileiro, Yorkshire Terrier, Scottish Terrier, Labrador, Boxer e Pastor-alemão (JERICÓ et al., 2014).

A HAC em sua forma exógena tem como denominação hiperadrenocorticismismo iatrogênico, causada por uso acentuado de glicocorticoides como prednisona, hidrocortisona e dexametasona, muitas vezes utilizados de forma extensiva geralmente prescritos para controlar distúrbios alérgicos ou imunomediados (JERICÓ et al., 2014). Salienta-se que a forma iatrogênica da HAC não possui predisposição de raça, sexo ou idade, já que a casuística ocorre de forma exógena. A elevada administração de glicocorticoides suprime os níveis plasmáticos tanto do hormônio regulador de corticotrofina hipotalâmico (CRH) quanto do hormônio corticotrófico hipofisário (ACTH), ocasionando uma atrofia adrenocortical bilateral (NELSON; COUTO, 2015).

As manifestações clínicas são vastas e bem conhecidas na literatura atual. Em cães, são comuns os sinais clínicos de poliúria, polidipsia, infecções do trato urinário (ITU) recidivante, polifagia, fraqueza muscular generalizada, amiotrofia, distensão abdominal (tonel ou pendulo) (KLEIN, 2021). Na área dermatológica, é comum observar pelame opaco e seco, alopecias de progressão simétrica bilateral lenta, erupção papular, calcinose e pele fina e não elástica. A pele pode apresentar seborreia branda (descamações finas e secas), lesiona-se com facilidade e a cicatrização das lesões não se desenvolvem adequadamente. A piodermite superficial ou profunda, a dermatofitose ou a demodicidose, todas secundárias e crônicas, são comuns e podem ser a queixa principal do proprietário (HLINICA, 2018).

O diagnóstico do hiperadrenocorticismismo iatrogênico baseia-se em uma anamnese detalhada, e exame físico completo, além de exames laboratoriais como hemograma completo, painel bioquímico sérico, urinálise com cultura bacteriana e ultrassonografia abdominal (NELSON; COUTO, 2015). A utilização de testes hormonais na sequência é essencial como suporte para o diagnóstico presuntivo da Síndrome de Cushing em cães. Um resultado hormonal compatível com HAC, quando combinado com os sinais clínicos, achados ultrassonográficos e testes de dosagem de ACTH plasmático, fornece a base para estabelecer o diagnóstico definitivo da Síndrome de Cushing. Esse diagnóstico definitivo é fundamental para orientar a escolha de um protocolo terapêutico adequado para cada paciente canino (JERICÓ et al., 2014). O objetivo do trabalho é de agregar informações relacionadas ao diagnóstico e tratamentos preconizados e testados em trabalhos científicos e bibliografias, ao que se refere o uso de exames de razoabilidade monetária, de confiança e assertividade acentuada no diagnóstico, bem como as medicações mais utilizadas para o tratamento e resolução clínica das casuísticas relacionadas ao tema da pesquisa.

2 METODOLOGIA

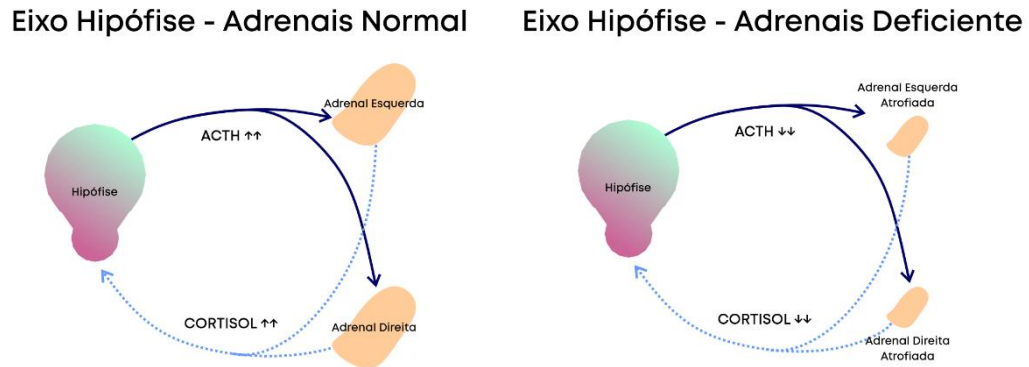
Foi realizada uma revisão de literatura sobre hiperadrenocorticismo iatrogênico em cães, utilizando fontes de informação como artigos científicos disponíveis em bases de dados como Scielo, Google Acadêmico e PubVet, além de livros com informações relevantes para o estudo, publicados entre os anos de 1995 a 2018. Os descritores utilizados na pesquisa foram “Cushing”, “Hiperadrenocorticismo Iatrogênico”, “Glicocorticoide”, e “Tratamento”, selecionando informações atualizadas sobre diagnósticos e tratamentos disponíveis, onde foram selecionados 14 artigos para composição dessa revisão de literatura.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 NEUROENDOCRINOLOGIA DO HIPERADRENOCORTICISMO IATROGÊNICO

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal desempenha um papel crucial na regulação da produção de cortisol. Existe um sistema de retroalimentação negativa pelo qual os glicocorticoides inibem a liberação do hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo, o que, por sua vez, resulta na redução da secreção de ACTH pela hipófise. Evidências indicam que os glicocorticoides também exercem um efeito de retroalimentação negativa na hipófise (KLEIN; BRADLEY, 2021). Quando os níveis de cortisol estão baixos, o hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotropina, que sinaliza para a hipófise secretar a hormona adrenocorticotrófica (ACTH). A ACTH, por sua vez, estimula as glândulas adrenais a produzirem cortisol. No hiperadrenocorticismo iatrogênico, a administração excessiva de corticosteroides interfere nesse sistema delicado. Os esteroides externos podem suprimir a liberação de hormônio regulador de corticotrofina (CRH) e ACTH, reduzindo assim os sinais para as glândulas adrenais produzirem cortisol. Isso cria um desequilíbrio, pois o corpo percebe uma quantidade suficiente de cortisol (devido à administração exógena) e reduz sua produção natural (figura 1). A resposta neuroendócrina ao hiperadrenocorticismo iatrogênico em cães envolve uma diminuição na produção de CRH e ACTH devido à retroalimentação negativa causada pelos esteroides administrados. Isso leva a uma atrofia das glândulas adrenais, pois não são mais estimuladas adequadamente (MARTINS, 2018).

FIGURA 1. Eixo adrenal normal e eixo adrenal deficiente em mamíferos.



Fonte: próprio autor (2023).

3.2 SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos mais comuns são a distensão abdominal (figura 2), causada por uma fraqueza muscular secundária ao nível de cortisol e uma possível hepatomegalia (HLINICA, 2018), bem como a polidipsia e a polifagia, que ocorrem na maior parte dos animais afetados. O pelame ganha opacidade e aspereza, com pontos de alopecia espalhados pela região abdominal e torácica, de modo a gerar uma alopecia simétrica bilateral (figura 3).

Figura 2. A. Cão apresentando distensão abdominal causada por hiperadrenocorticismo.



Fonte: Hlinica et al. (2018).

Piodermites, dermatites e dermatofitoses secundárias são comuns e podem ser a principal queixa do tutor. Outros sintomas como abaulamento abdominal, Estrias cutâneas, comedões e seborreia branda são esperados.

Figura 3. Cão apresentando alopecia simétrica bilateral causada por hiperadrenocorticismismo.



Fonte: Hlinica (2018).

3.3 DIAGNÓSTICO

Dentre os exames conhecidos para diagnóstico de hiperadrenocorticismismo em cães, um dos mais conhecidos é o teste de supressão com dexametasona em dose baixa (TSBDD). O teste de supressão TSBDD é considerado um exame para o diagnóstico do hiperadrenocorticismismo devido à sua relativa precisão, porém, é um exame que requer um tempo razoável para os testes, bem como é afetado diretamente pelo estresse gerado nos animais, causando muitas vezes um falso positivo. Neste teste, a dexametasona (fosfato de sódio ou em polietileno glicol) é administrada por via intravenosa na dose de 0,01 a 0,015 mg/kg, uma dose que suprime a secreção de ACTH de uma glândula pituitária saudável por mais de 24 horas. A falta de secreção de ACTH leva a uma diminuição nas concentrações de cortisol em 2 a 3 horas. O sangue para a medição do cortisol é coletado imediatamente antes, e às 4 e 8 horas após a administração da dexametasona. Em cães saudáveis, as concentrações séricas de cortisol geralmente caem abaixo de 20 nmol/L às 4 horas e permanecem nesse nível às 8 horas após a administração da dexametasona. (GILOR; GRAVES, 2011).

Quanto ao exame de escolha para hiperadrenocorticismo iatrogênico, o teste de estimulação do ACTH é conveniente porque leva menos tempo e não requer condições especiais ou preparação. É o único teste que pode ser usado para diagnosticar o hiperadrenocorticismo iatrogênico. É o teste mais específico para o diagnóstico do hiperadrenocorticismo (95% de especificidade) e pode ser usado como referência para o tratamento (GILOR; GRAVES, 2011). Resultados normais ou diminuídos são esperados devido à capacidade reduzida do córtex adrenal de secretar cortisol. O ensaio de cortisol pode reagir cruzadamente com o medicamento glicocorticoide que está causando o hiperadrenocorticismo, levando a um resultado basal de cortisol falsamente elevado. Nesse caso, no entanto, não deve haver diferença significativa entre as concentrações basais e as concentrações de "cortisol" pós-ACTH. (NELSON, 2015)

Quanto ao hemograma, concentrações elevadas de cortisol no sangue comumente causam um leucograma de estresse: linfopenia, neutrofilia sem desvio à esquerda, monocitose e eosinopenia. Entre essas alterações, a linfopenia é a mais comum e pode ser o único sinal de um leucograma de estresse. Embora seja comumente observado em cães com síndrome de Cushing, um leucograma de estresse não é específico e pode ocorrer secundariamente a qualquer outro processo de doença.

Com relação a marcadores bioquímicos, o aumento da atividade da fosfatase alcalina (FA) sérica é o achado bioquímico mais comum em cães com síndrome de Cushing e está presente em cerca de 90% dos cães. (GILOR; GRAVES, 2011).

Na urinalise é encontrada um quadro de proteinúria significativa na maioria dos cães com HAC, com uma razão proteína:creatinina geralmente entre 1,0 e 6,0 e às vezes mais alta. A razão proteína:creatinina na urina geralmente diminui com o tratamento da HAC, mas nem sempre se normaliza (MARTINS, 2018).

3.4 TRATAMENTO

O protocolo de desmame de glicocorticoides é um plano gradual para reduzir a administração de medicamentos corticosteroides quando um paciente foi submetido a um tratamento prolongado com esses medicamentos. Os glicocorticoides não devem ser interrompidos abruptamente, pois isso pode levar a complicações, incluindo uma reação de retirada adrenal, onde as glândulas adrenais têm dificuldade em retomar a produção normal de

cortisol. O desmame é geralmente guiado pela condição médica subjacente, a dose atual do medicamento e a resposta individual do paciente.

O protocolo de desmame de glicocorticoides em cães com hiperadrenocorticismio iatrogênico pode variar dependendo do caso individual, analisando níveis séricos do ACTH e de resultados de outros exames, apesar da concentração de ACTH não ser necessária para o tratamento. No entanto, geralmente segue-se uma abordagem gradual de redução das doses ao longo de determinado tempo. O objetivo é permitir que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal se adapte aos níveis de cortisol e retome sua função fisiológica, evitando complicações decorrentes da retirada abrupta dos glicocorticoides, o que poderia causar uma hipocortisolemia (nível baixo de cortisol no sangue). Durante o desmame, é importante monitorar de perto a resposta do animal e observar se há recorrência dos sintomas de hiperadrenocorticismio. O teste de estimulação por ACTH, hemograma e fosfatase alcalina devem ser realizados para avaliar a eficácia do tratamento e garantir que o animal esteja respondendo adequadamente.

4 CONCLUSÃO

Com o estudo foi possível identificar as principais casuísticas do hiperadrenocorticismio iatrogênico em cães, os sinais clínicos frequentemente encontrados, bem como os métodos mais utilizados nos diagnósticos e tratamentos dessa endocrinopatologia. A compreensão do sistema endócrino e suas interações hormonais é crucial para abordar a terapia adequada ao paciente, já que as manifestações clínicas oferecem uma visão abrangente dos sintomas apresentados pelos cães afetados, destacando a complexidade da condição. O trabalho se propôs a agregar informações relevantes e confiáveis sobre diagnóstico e tratamento, baseando-se em evidências científicas e bibliografias. Destaca-se a necessidade de protocolos terapêuticos personalizados de acordo com os achados clínicos e laboratoriais.

REFERÊNCIAS

FELDMAN, E. C. ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manole, 1997. p. 2123-2176.

GILOR, C., & GRAVES, T. K. (2011). **Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome**. **Topics in Companion Animal Medicine**, 26(2), 98–108.
doi:10.1053/j.tcam.2011.03.001

HLINICA, Keith A. **Dermatologia De Pequenos Animais**. Grupo GEN, 2018. E-book. ISBN 9788595151628.

JERICÓ, Márcia M.; KOGIKA, Márcia M.; NETO, João Pedro de A. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos 2 Vol.** Grupo GEN, 2014. E-book. ISBN 978-85-277-2667-2.

KAPLAN, A. J.; PETERSON, M. E.; KEMPRRAINEN, R. J. Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dog. **Journal of Animal Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 207, n.4, p. 445-451, 1995.

KLEIN, Bradley G. Cunningham **Tratado de Fisiologia Veterinária**. Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788595158085.

MORAILLON, Robert. **Manual Elsevier de Veterinária: Diagnóstico e Tratamento de Cães, Gatos e Animais Exóticos**. Grupo GEN, 2013. E-book. ISBN 9788595156319.

MARTINS, Francisco Sávio de Moura. **Estudos de casos em série e proposta de um índice diagnóstico para hiperadrenocorticismismo canino**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2018. Disponível em <https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2018/07/dissertacaoSavio.pdf> Acesso em 13 de novembro de 2019.

NELSON, Richard. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Grupo GEN, 2015. E-book. ISBN 9788595156258.

NELSON, R. W., COUTO, C.G. Distúrbios da glândula adrenal. In: **Medicina interna de pequenos animais**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

NICHOLS, R., PETERSON, M. E., MULLER, H. S. Glândulas adrenais. In: Birchard, S. S., Sherding, R. G. **Clínica de pequenos animais**. Roca: São Paulo, 1998.

PETERSON, M.E. Distúrbios endócrinos e metabólicos. In: Birchard, S.S., Sherding, R.G. **Clínica de pequenos animais**. São Paulo: ed. Roca, 1998.

SUSAN E. AIELLO, ASA MAYS, H. E. AMSTUTZ, CARLES GISPERT; Edition: 5. ed. en español View all formats and editions; Publisher: Océano, Barcelona, 2000.

SCOTT D.W., MILLER W.H. & GRIFFIN C.E. 1996. **Muller e Kirk - Dermatologia de Pequenos Animais**. 5ª ed. Interlivros, Rio de Janeiro. 1130p.

VARGAS, A. M.; SANTOS, A. L. S. **Site de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação de saúde do paciente endocrinopata**. 2019. Disponível em <http://www.endocrinovet.com.br/cienciavetoryl.htm>

TAYLOR, Susan M. **Clínica em Pequenos Animais**. Grupo GEN, 2022. E-book. ISBN 9788595158856.