

**UNISA – UNIVERSIDADE SANTO AMARO
MEDICINA VETERINÁRIA**

ANDREA DA SILVA BRUNO VALENTE

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS SÉRICAS NO
HIPERADRENOCORTICISMO CANINO –
REVISÃO DE LITERATURA**

**São Paulo
2012**

ANDREA DA SILVA BRUNO VALENTE

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS SÉRICAS NO
HIPERADRENOCORTICISMO CANINO –
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro, sob orientação da Prof^a. Dra. Cidéli Coelho.

**São Paulo
2012**

ANDREA DA SILVA BRUNO VALENTE

**ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS SÉRICAS NO HIPERADRENOCORTICISMO
CANINO –
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro, sob orientação da Prof^a. Dra. Cidéli Coelho.

Aprovada em ____/____/____

Banca Examinadora

Nome Completo
Titulação
UNISA

Nome Completo
Titulação
Instituição

CONCEITO FINAL: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço à professora e orientadora Dra. Cidéli Coelho, pelo apoio e encorajamento contínuos na pesquisa, aos demais Mestres da casa, pelos conhecimentos transmitidos, e à Diretoria do curso de graduação da Universidade de Santo Amaro – UNISA pelo apoio institucional e pelas facilidades oferecidas.

***“O homem é precisamente o que
ainda não é. O homem não se define pelo
que é, mas pelo que deseja ser.”***

Ortega Y Gasset.

RESUMO

Este trabalho mostra estudos clínicos sobre o hiperadrenocorticismismo canino e seus possíveis diagnósticos. Um diagnóstico presuntivo de hiperadrenocorticismismo em cães pode ser feito a partir do histórico clínico do animal, sinais clínicos, exame físico, exames laboratoriais de rotina e exames de imagem de diagnóstico. O médico veterinário deverá fazer um bom histórico do animal para direcionar em quais testes de diagnósticos confirmariam esta endocrinopatia. Os sinais clínicos comumente observados no HAC canino são: PU/PD, abdômem pendular, alterações dermatológicas, entre outros. No exame físico a hepatomegalia é um sinal clínico típico do HAC canino. Os exames laboratoriais, as alterações do perfil bioquímico do cão com hiperadrenocorticismismo apresenta aumento da concentração sérica de FAS juntamente com ALT, além de hipercolesterolemia e proteinúria. Baseado nos resultados dos exames laboratoriais pode-se encaminhar o paciente para uma ultrasonografia abdominal em busca de anormalidades que determinam a causa do hiperadrenocorticismismo. Uma vez que o diagnóstico foi confirmado, o próximo passo é a utilização de testes endócrinos específicos para diferenciação de hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente de adreno-dependente e iniciar o tratamento para dar conforto e sobrevida ao animal afeccionado.

Palavras Chave: hiperadrenocorticismismo canino, síndrome de Cushing, alterações bioquímicas séricas.

ABSTRACT

This study displays clinical studies on canine hyperadrenocorticism and possible diagnoses. A presuntive diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs can be made from the animal's medical history, clinical signs, physical examination, routine laboratory tests and diagnosis tests confirm this endocrinopathy. Clinical signs usually observed in canine are: PU/PD, pendulous abdomen, skin changes, and others. On physical examination hepatomegaly is a typical clinical signs of canine hyperadrenocorticism. Laboratory tests, changes in biochemical profile dog with hyperadrenocorticism has increase in serum ALT with FAS, and hypercholesterolemia and proteinuria. Based on the results of laboratory tests can direct the patient to an abdominal ultrasonography in search of abnormalities that determine the cause of hyperadrenocorticism. Once the diagnosis has been confirmed, the next step is to use specific tests for endocrine differentiation-dependent hyperadrenocorticism pituitary-adrenal dependent and a starting treatment to provide confort to the animal affected and survival.

Key words: canine hyperadrenocorticism, Cushing's syndrome, seric biochemical alterations.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	06
2. REFERENCIAL TEORICO.....	07
2.1 Anatomia, Histologia e Fisiologia do Hiperadrenocorticismos.....	07
2.1.1 Mineralocorticoides.....	09
2.1.2 Glicocorticoides.....	09
2.1.3 Hormônios sexuais.....	10
3. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DO HAC.....	11
3.1 Hiperadrenocorticismos Hipófise-Dependente (HAC-HD).....	11
3.2 Hiperadrenocorticismos Adrenal-Dependente (HAC-AD).....	12
3.3 Hiperadrenocorticismos Iatrogênico (HAC-Ia).....	13
4. SINAIS CLÍNICOS.....	14
4.1 Etiopatogenia dos Sinais Clínicos.....	14
4.1.1 Idade, Raça, Sexo e Peso Corporal.....	14
4.1.2 Poliúria/ Polidipsia (PU/PD).....	15
4.1.3 Polifagia (PF).....	15
4.1.4 Obesidade Abdominal.....	15
4.1.5 Hepatomegalia.....	16
4.1.6 Fraqueza Muscular, Letargia e Claudicação.....	17
4.1.7 Sinais Dermatológicos.....	17
4.1.8 Alterações Respiratórias.....	19
4.1.9 Alterações na Reprodução: atrofia testicular/anestro.....	19
5. COMPLICAÇÕES CLÍNICAS NO HAC CANINO.....	21
5.1 Hipertensão, ICC, Glomerulopatia.....	21
5.2 Pielonefrite e Cálculos Urinários.....	22
5.3 Diabetes Melito.....	22
5.4 Tromboembolismo Pulmonar.....	23
5.5 Pancreatite.....	24
5.6 Sinais do Sistema Nervoso Central (SNC).....	24
6. DIAGNÓSTICO.....	26
6.1 Diagnóstico Diferencial.....	26
6.2 Exame Físico.....	27
6.3 Exames laboratoriais e Alterações Esperadas.....	28
6.3.1 Hemograma Completo.....	29
6.3.2 Alterações na Bioquímica Sérica.....	29
6.3.3 Urinálise.....	32
6.3.4 Testes da Função Tireoideana.....	33
6.3.5 Diagnóstico por Imagem.....	33
CONCLUSÃO.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Glândulas Adrenais.....	07
Figura 2 - Figura esquemática mostrando Arquitetura da Adrenal	08
Figura 3 - Cão apresentando sinais clínicos da síndrome de Cushing	16
Figura 4 - Cão apresentando sinais clássicos da síndrome de Cushing.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrópico
ADH	Hormônio Antidiurético
ALT	Alanina Aminotransferase
CRH	Hormônio Liberador de Corticotropina
DHEA	Deidroepiandrosterona
DM	Diabete Melito
FAS	Fosfatase Alcalina Sérica
FAIE	Fosfatase Alcalina Induzida por Esteróide
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
HAC	Hiperadrenocorticismo
HAC-AD	Hiperadrenocorticismo Adrenal-Dependente
HAC-HD	Hiperadrenocorticismo Hipófise-Dependente
HAC- Ia	Hiperadrenocorticismo Iatrogênico
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
LH	Hormônio Luteinizante
PD	Polidipsia
PF	Polifagia
PU	Poliúria
RM	Ressonância Magnética
SARDS	Síndrome da Degeneração Adquirida e Súbita de Retina
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TC	Tomografia Computadorizada
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
US	Ultrassonografia

1. INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismismo (HAC), também conhecida como síndrome Cushing se manifesta por sinais clínicos e anormalidades bioquímicas resultantes da exposição crônica ao excesso de glicocorticóides, ocorrendo espontaneamente - hipofisário e adrenocorticotrófico, ou pela administração excessiva de glicocorticóides – iatrogênico (NELSON, 1994).

Segundo FELDMAN (1997), o HAC ocorre geralmente, em cães idosos, sendo que o HAC hipofisário pode ocorrer em cães jovens. Esta doença pode ocorrer em raças como: Poodle, Dachshund, Beagle, Boxer e Terriers, porém outras podem ser acometidas.

Os sinais mais comuns de HAC são: poliúria, polidipsia que podem ser indicativos de diabetes melito secundário, polifagia devido ao aumento do catabolismo proteico e lipídico, respiração ofegante ocasionado pela fraqueza da musculatura abdominal, alopecia, hiperpigmentação da pele, úlcera gástrica em razão do aumento da secreção de ácido clorídrico e pancreatite gerada pelo aumento da produção de enzimas gástricas e insulina, além de atrofia testicular e infertilidade na fêmea.

Para um diagnóstico correto devem ser observados o histórico e os sinais clínicos, como também exames como hemograma, perfil renal, perfil hepático e urinálise devem ser solicitados (FELDMAN, 1997).

É uma patologia muito comum em cães, no entanto, muito rara nos gatos, desta forma, se fazendo necessária uma atenção mais minuciosa a esta afecção, pois não só tem como causa anormalidades primária como distúrbios glandulares, e secundários, como a presença de tumores (NELSON, 1994).

Este trabalho tem como objetivo principal descrever as alterações bioquímicas séricas da síndrome de Cushing canina.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Anatomia, Histologia e Fisiologia do Hiperadrenocorticismo

As glândulas adrenais, também chamadas de suprarrenais são órgãos que estão localizados próximos aos pólos craniais dos rins, sendo altamente vascularizados. São glândulas achatadas e em forma de meia lua (Figura 1).

Cortando o órgão a fresco, nota-se que ele é encapsulado e dividido nitidamente em duas camadas concêntricas: uma periférica, de cor amarela, denominada camada cortical ou córtex da adrenal, e outra central, acinzentada, a camada medular ou medula da adrenal (Figura 2).

O córtex da adrenal é muito importante para a vida, devido a influência de seus hormônios em numerosos processos somáticos essenciais (JUNQUEIRA, 1995).

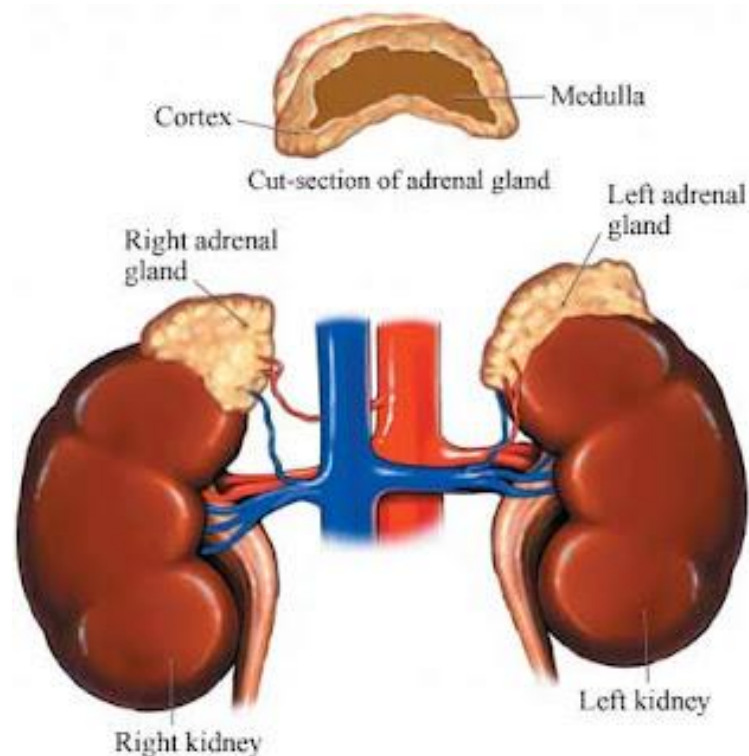


Figura 1: Glândulas Adrenais

http://www.uff.br/fisiovet/Conteudos/supra_renais.htm

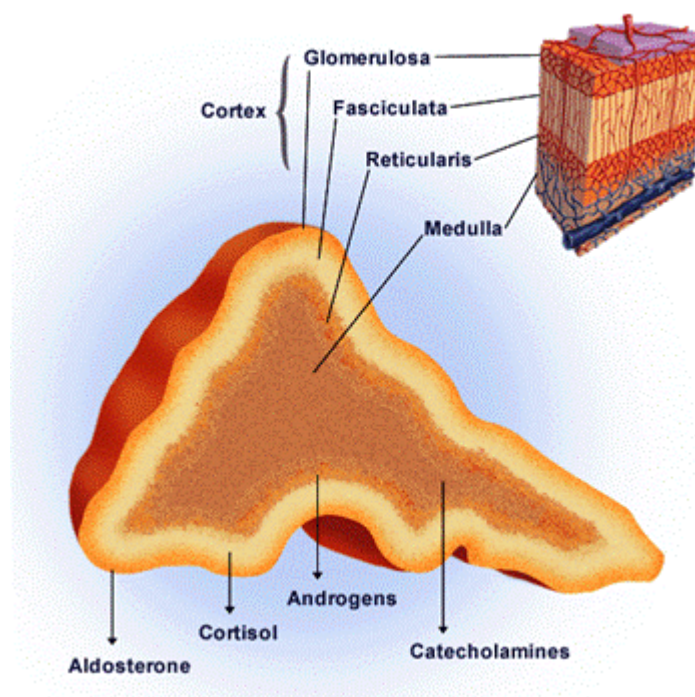


Figura 2: Figura esquemática, mostrando a arquitetura da adrenal.
http://www.uff.br/fisiovet/Conteudos/supra_renais.htm

Essas duas camadas podem ser consideradas dois órgãos distintos, apenas unidos topograficamente. Suas origens embrionárias são diferentes, provindo o córtex do epitélio celomático, e, portanto, do mesoderma, enquanto a medula se origina de células da crista neural, sendo, então, de origem neuroectodérmica.

As duas camadas têm ainda morfologia e funções diferentes (DYCE, 1997; GRECO; STABENFELDT, 2004).

A glândula adrenal é revestida por uma cápsula conjuntiva e seu estroma é representado por uma intensa trama de fibras reticulares que suporta as células. A função básica da adrenal está relacionada à homeostase do organismo, isto é, a manutenção da constância do meio interno. Isto é fácil de entender tendo-se em conta as ações globais dos hormônios desta glândula. Estímulos dos mais variados, tanto fisiológicos como patológicos, tais como tensão emocional, jejum, variação de temperatura, infecções, administração de drogas diversas, exercício muscular e hemorragias, provocam um aumento da produção de ACTH pela hipófise, através da estimulação do sistema nervoso central, que se reflete no hipotálamo (SWENSON, REECE; 1996).

A camada cortical da suprarrenal tem como função produzir esteroides, lipídios que têm por característica a presença do núcleo

ciclopentanoperidrofenantrena. Durante o processo de biossíntese dos hormônios a partir do colesterol, radicais químicos são adicionados ou subtraídos a este núcleo, o que dá aos diversos produtos finais diferentes atividades. Os hormônios não são armazenados nas células corticais, sendo sintetizados e secretados de acordo com as necessidades. Podem-se agrupar os esteroides secretados pelo córtex em três categorias, segundo sua ação predominante: mineralocorticoides, glicocorticoides e hormônios sexuais (SWENSON, REECE; 1996).

2.1.1 Mineralocorticoides

Os mineralocorticoides, dos quais o mais importante é a aldosterona, agem principalmente nos túbulos renais, mas também na mucosa gástrica, glândulas salivares e sudoríparas, estimulando a reabsorção de sódio (Na^+) (FRASER, 1997).

São inúmeros os efeitos secundários relacionados ao mecanismo de reabsorção de Na^+ sendo influenciados pela aldosterona. Este mecanismo está relacionado a excreção de potássio (K^+) e de hidrogênio (H^+), podendo resultar na depleção de potássio e uma ligeira alcalose metabólica. A diminuição dos níveis de K^+ pode gerar fraqueza muscular, paralisia muscular, e arritmias cardíacas. Quando ocorre o aumento da retenção de Na^+ pode ocorrer a elevação da retenção de água, causando aumento do LEC e do volume sanguíneo, associado à polidipsia. Com o aumento de líquido ocorre a poliúria. A alta secreção de aldosterona pode ser manifesta pela síndrome de Cushing, no entanto, os efeitos primários são manifestados pelo excesso de glicocorticóides. Se a síndrome não for controlada pode gerar hipoadrenocorticismismo (NELSON, 1994).

2.1.2 Glicocorticoides

Os glicocorticoides são secretados no córtex adrenal, sendo representados principalmente pelo cortisol (hidrocortisona) e pela corticosterona, agem particularmente nos metabolismos proteico, lipídico e dos carboidratos, promovem catabolismo proteico com conseqüente aumento da produção de glicogênio e elevação da taxa de glicose no sangue. Causam ainda a mobilização de lipídios de

seus depósitos normais no tecido adiposo. Estes glicocorticóides inibem a síntese de DNA, particularmente no tecido linfóide, de modo que a resposta imunitária é atenuada por redução dos linfócitos e eosinófilos circulantes. Inibem também a inflamação. As suas propriedades anti-inflamatórias são muito significantes. Os glicocorticóides têm o poder de estabilizarem as membranas lisossômicas, promover a diminuição da síntese de colágeno, aumentar a degradação de colágeno e inibir a proliferação de fibroblastos (SWENSON, REECE, 1996).

2.1.3 Hormônios sexuais

O deidroepiandrosterona (DHEA) e a androstenediona são esteróides androgênicos produzidos pelo córtex adrenal, possuem fraca atividade androgênica, mas, nos testículos, são convertidos em testosterona, um androgênio com maior potência. Os precursores dos androgênios adrenais são as enzimas hidroxilantes 17-hidroxipregnenolona e 17-hidroxiprogesterona (CONSTANZO, 1999).

A contribuição desses esteróides na função normal não é conhecida; entretanto, certos tumores adrenais produzem esteróides sexuais excessivos e causam sintomas clínicos masculinizantes. A secreção de andrógenos também é controlado pelo ACTH promovendo aumento na captação de colesterol e na sua conversão para pregnenolona, que ocorre nas mitocôndrias (SWENSON, REECE, 1996).

3. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DO HAC

O hiperadrenocorticismo (HAC) canino é uma patologia que está relacionada a grande quantidade livre de glicocorticóides endógenos ou exógenos. Corresponde ao conjunto de anomalias clínicas e químicas do resultado da exposição crônica a concentrações excessivas de glicocorticóides. As concentrações séricas de glicocorticóides aumentados, capazes de provocar tais anomalias, podem ser consequência de um dos três mecanismos fisiológicos principais, dois deles de causa endógena ou natural, e outro de causa exógena (MILLER, KIRK; 1996).

3.1 Hiperadrenocorticismo Hipófise-Dependente (HAC-HD)

É a causa mais comum de hiperadrenocorticismo endógeno ou natural, afeta cerca de 80-85% dos cães. É devido a existência de um tumor funcional de células corticotróficas secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) localizado na parte distal ou intermediária da hipófise. Os 15% restantes a etiologia é desconhecida, embora se suspeite de uma disfunção hipotalâmica ou outra disfunção do Sistema Nervoso Central (NELSON, 1994; FELDMAN, 2004; PETERSON, 2007).

Com a excreção excessiva do ACTH, resulta em excesso de secreção de cortisol pelo córtex da adrenal que causa sua hipertrofia ou hiperplasia adrenocortical bilateral. Não há inibição de retroalimentação normal de secreção de ACTH por níveis fisiológicos de glicocorticóides, portanto persiste o excesso de secreção de ACTH, apesar do aumento de secreção adrenocortical de cortisol (NELSON, 1994; PETERSON, 2007).

A frequência e amplitude de “explosões” de ACTH e cortisol resulta em concentrações plasmáticas flutuantes, que às vezes podem estar dentro da variação normal em certo momento (FELDMAN, 2004).

Os adenomas das células corticotróficas 30% têm origem na *pars intermédia* e os 70% restantes surgem na *pars distalis* da hipófise (NELSON, 1994).

Adenomas hipofisários são classificados em microadenomas e macroadenomas apresentando se menores ou maiores de 10 mm respectivamente. Macroadenomas da parte distal são grandes, compressivos e funcionais podendo

estar muitas vezes associados a prognósticos mais reservados, envolvendo sinais clínicos do SNC, pois tendem a expandir-se dorsalmente a hipófise podendo comprimir o hipotálamo e o tálamo (PETERSON, 2007).

Os microadenomas emergindo da parte intermediária geralmente são pequenos, não compressivos e não funcionais raramente funcionais. No hiperadrenocorticismo também pode estar associado a adenocarcinomas hipofisários, mas não há correlação do tamanho da neoplasia hipofisária, o grau de hiperplasia adrenocortical bilateral e a gravidade do hiperadrenocorticismo canino, exceto nos grandes tumores que tendem a produzir maiores concentrações de ACTH, embora a taxa de crescimento das neoplasias hipofisárias ser geralmente lenta (MULLER, KIRK; 1996; PETERSON, 2007).

3.2 Hiperadrenocorticismo Adrenal-Dependente (HAC-AD)

Geralmente ocorre em 15% a 20% dos casos de hiperadrenocorticismo canino natural e está relacionado com neoplasias adrenocorticais funcionais que leva diretamente ao excesso de produção de glicocorticóides. Essas neoplasias são classificadas em adenocarcinomas ou adenomas e podem ocorrer em qualquer das glândulas adrenais e são conhecidas por funcionarem de modo autônoma, produzindo quantidades excessivas de cortisol, o que resulta em supressão do CRH (hipotálamo) e de concentrações de ACTH hipofisário e circulante por *feedback* negativo e na atrofia da glândula adrenal contralateral (MULLER, KIRK, 1994; FELDMAN, 2004).

Segundo estudos realizados por FELDMAN *et al* (2004) todos esses tumores respondem ao ACTH exógeno, mas não são responsivos à dexametasona. Foram diagnosticados casos raros de cães com tumores adrenocorticais funcionais bilaterais e cães com feocromocitoma em um tumor adrenal e adrenocortical na glândula contralateral. Isto pode gerar confusão porque a ultrassonografia pode mostrar adrenomegalia bilateral e o teste endócrino sugerir tumor adrenocortical.

3.3 Hiperadrenocorticism iatrogênico (HAC-ia)

O uso imprudente de glicocorticóides com doses altas ou em doses baixas prolongamente para fins terapêuticos de outras doenças é a causa mais alarmante de hiperadrenocorticismo canino exógeno, e os sinais clínicos são semelhantes aos pacientes com HAC endógeno ou natural. Embora o hiperadrenocorticismo iatrogênico ser menos comum, ainda é um problema para clínicos e proprietários de animais de estimação, pois o uso de esteróide a longo prazo seja por via oral, injetável ou tópica pode produzir supressão adrenocortical, níveis elevados de enzimas hepáticas levando ao hiperadrenocorticalismo iatrogênico em cães. (NELSON, 1994).

Dependendo da dose e da atividade intrínseca dos glicocorticóides, o horário e a duração da sua administração, esta supressão pode continuar durante semanas ou até meses após a cessação da sua administração (KOOISTRA, GALAC, 2012).

4. SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos mais associados ao hiperadrenocorticismismo canino são: poliúria, polidipsia (PU/PD), polifagia (PF), obesidade abdominal, atrofia e fraqueza muscular, letargia, infecções recidivantes do trato urinário, além de alterações reprodutivas e neurológicas. Os sintomas cutâneos consistem em alopecia, pele fina, comedões, hiperpigmentação, calcinose, piodermite, atrofia cutânea (principalmente ao redor de cicatrizes), seborréia, telangiectasia e demodicose secundária (FELDMAN, 1997; CARVALHO, 2004; ROSA, 2011; MARCO, WINKEL, MARTORELLI, 2012).

Devido sua forma insidiosa, o proprietário poderá atribuir determinados sinais clínicos a um comportamento normal do animal. Conseqüentemente, a tendência é apresentação do animal à consulta numa fase menos precoce da doença. Uma história bem detalhada e bem conseguida pelo veterinário permite desvendar os sinais clínicos imperceptíveis durante a consulta, além dos sinais que podem ser retidos como comportamento normal para o proprietário. Deve-se lembrar que nem todos os cães com HAC apresentam os mesmos sinais, devido as diferenças interindividuais (KOOISTRA, GALAC, 2012).

A sintomatologia depende da duração e da magnitude da hipercortisolemia e também, provavelmente, do caráter individual do paciente (DE MARCO, WINKEL, MARTORELLI, 2012; MASCHIETTO, 2007).

4.1 Etiopatogenia dos Sinais Clínicos

4.1.1 Idade, Raça, Sexo e Peso Corporal

O HAC canino acomete cães de meia idade e mais velhos, geralmente não há predisposição sexual, porém observa-se uma frequência maior em fêmeas. Quanto às raças mais acometidas temos os Boxers, Terriers, Poodles, Teckel, Beagle, Yorkshire e possivelmente cães de raças mestiças (NELSON, 1996; MULLER, KIRK, 1997; FELDMAN, 1997; GRECO, 2007; ROSA, 2011; DE MARCO, WINKEL, MARTORELLI, 2012).

Segundo FELDMAN *et al* (2004), cerca de 75% dos cães com HAC-HD pesam menos de 20kg, o que ressalta o conceito que o HAC-HD ocorre mais frequentemente em cães menores.

4.1.2 Poliúria/ Polidipsia (PU/PD)

Surge em mais de 90% dos cães com HAC canino, e é por vezes o estímulo iatrotópico (FELDMAN, 1997; MASCHIETTO, 2007).

Alguns investigadores acreditam que a poliúria seja o resultado do cortisol inibir a ação da vasopressina ADH (hormônio anti-diurético) a nível dos túbulos coletores renais e aumentar a filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal o que desencadeia a poliúria e conseqüentemente uma polidipsia compensatória, ou seja, uma forma de diabetes insípido nefrogênica (FELDMAN, 1997; MASCHIETTO, 2007; KOOISTRA, GALAC, 2012).

4.1.3 Polifagia (PF)

Ocorre em 80% a 90% dos cães com HAC. É um sinal clínico muitas vezes interpretado pelos proprietários como sendo um bom indicativo de saúde, embora seja considerado perturbador, pois o cão pode recorrer a furto de alimento, pode comer lixo, passa a solicitar continuamente alimento e, ocasionalmente ataca agressivamente como forma protetora do alimento adquirido (FELDMAN, 1997).

Este sinal clínico deve-se ao efeito anti-insulínico direto do cortisol produzindo caso subclínico de diabetes melito, ou envolvimento do centro do apetite no hipotálamo por um grande tumor hipofisário (FELDMAN, 1997; FRASER, 1997).

4.1.4 Obesidade Abdominal

O aspecto de “barriga pendulosa” ou “barrigudo” é o perfil abdominal que aparece em cerca de 90% a 95% dos cães afetados, devido o resultado cumulativo de vários fatores: o aumento do conteúdo abdominal juntamente com a diminuição

do vigor muscular. Ainda não está elucidado, mas o peso do conteúdo abdominal se deve ao fato de todo tecido adiposo de diversas áreas de reserva se redistribuir na região do abdômen (FELDMAN, 1997; MASCHIETTO, 2007).

Quando o peso da gordura abdominal mais o aumento das dimensões e peso do fígado (secundariamente ao efeito do cortisol), acrescido à bexiga cronicamente repleta e dilatada (que se deve a poliúria e a incapacidade de eliminar a urina total durante a micção) e a depleção muscular resultante diretamente do excesso de cortisol, resultará em abdômen penduloso. O catabolismo proteico é o responsável pela depleção muscular. Músculos abdominais enfraquecidos devido aos efeitos dos glicocorticóides favorecem a saliência do ventre (FELDMAN, 1997) (Figura 3).



Figura 3: Cão apresentando os sinais clássicos da síndrome de Cushing.
<http://endocrinoserv.blogspot.com.br/>

4.1.5 Hepatomegalia

É uma característica típica de hiperadrenocorticismo canino, contribuindo para a dilatação abdominal. O fígado grande e inchado se torna facilmente palpável devido os músculos abdominais debilitados. O que provoca a hepatomegalia é o aumento do diâmetro hepatocitário, devido a ações gliconeogênicas dos glicocorticóides (CHASTAIN, 1990; FELDMAN, 1997; MASCHIETTO, 2007; KOOISTRA, GALAC, 2012).

4.1.6 Fraqueza Muscular, Letargia e Claudicação

Em 75% a 85% dos cães com síndrome de Cushing foi observada a astenia muscular devido a depleção muscular pelo catabolismo proteico. Segundo FELDMAN (1997), a letargia é expressão de astenia e depleção musculares, pois em geral, os cães hiperadrenais encontram-se alertas, mas frequentemente não são ativos. Este sinal se reflete pela incapacidade em subir escadas e de saltar para cima de certos móveis (camas, etc.) ou até mesmo para dentro de carros. Embora, esses mesmos cães não hesitem em descer escada ou saltar os móveis ou do carro. Por isso, que muitos proprietários correlacionam esses sinais como sendo animais “mimados demais” ou fatores da idade, envelhecimento.

A astenia muscular e a debilidade nada mais é que o resultado do catabolismo aumentado de proteínas estruturais combinado com a diminuição da síntese proteica sob influência de uma excesso crônico de cortisol (FRASER, 1997; MASCHIETTO, 2007).

Muito raramente, a astenia muscular é mais profunda e os cães podem não ser capazes de erguer-se, permanecendo maior tempo deitados, apresentando úlceras de decúbito que geralmente ocorre em animais de grande porte com HAC (FELDMAN, 1997).

A claudicação pode ocorrer principalmente pelo tratamento, pois no hiperadrenocorticismo o excesso de glicocorticóides inibe a inflamação e mascara os sintomas de alguns animais idosos com afecção articular degenerativa crônica e artrites. Portanto, deve-se lembrar o proprietário que o tratamento bem sucedido da síndrome de Cushing oferece a possibilidade do desmascaramento destas afecções articulares ocultas apresentando claudicação nesses animais (FELDMAN, 1997).

4.1.7 Sinais Dermatológicos

Ocorrem na maioria dos casos com hiperadrenocorticalismo canino. Um dos sinais mais comum é na pelagem que perde seu brilho e seu aspecto saudável e é mais difícil de cuidar. Com o tempo, os pêlos perdem-se resultando em hipotricose e alopecia devido a atrofia dos folículos pilosos e do aparelho pilossebáceo,

acompanhada por acúmulo de queratina no interior dos folículos pilosos (comedões) (MULLER, KIRK, 1996; FELDMAN, 1997).

Geralmente a perda de pêlos é simétrica bilateral e envolve o troco, flanco, períneo e abdômen, preservando a cabeça e as extremidades distais (MULLER, KIRK, 1996; GILOR, 2011).

Proprietários de Poodles relatam dermacações de tosas devido o pêlo não ter crescido. Isso ocorre porque a atrofia dos folículos pilosos rompe a fixação do corpo piloso ao folículo, provocando a perda de pêlos que não voltam a crescer. O recrescimento dos pêlos raspados será deficiente ou inexistente, e qualquer novo pêlo que surgir será quebradiço, esparço e delgado (FELDMAN, 1997). (Figura 4).



Figura 4: Cão apresentando os sinais clássicos da síndrome de Cushing.
(<http://endocrinoserv.blogspot.com.br/>)

Em último caso, a descoloração do pêlo se deve à exposição do sol, porque os pêlos não saem rapidamente como de modo normal. E alguns autores acreditam que a mudança de cor uniforme no corpo do animal seja indicativa de um desequilíbrio do hormônio sexual gonadal ou associada aos sinais de neoplasia adrenal, mais especificamente adenocarcinomas (MULLER, KIRK *et al*, 1996).

Outros sinais cutâneos incluem pele fina, hipotônica, hiperpigmentação, contusões fáceis (petéquias, equimoses), frequentemente pode-se observar os vasos sanguíneos subcutâneos, além dos folículos pilosos obstruídos por queratina (comedões) como já foi citado. Piodermatite pode ser grave ou piorar nas áreas de

hiperpigmentação, pois o sistema imune suprimido associado ao hiperadrenocorticismos intensifica o problema. As infecções nestes cães respondem mal ao tratamento ou recidivam logo após seu término. Em casos que a resposta aos antibióticos seja má, deve ser feitos vários raspados a fim de checar demodicose, embora, entre as infecções cutâneas a demodicose é a menos comum. (MULLER, KIRK; 1996; FELDMAN, 1997).

A calcinose cutânea pode ser vista em até 40% dos casos, ocorre sobre a parte dorsal do pescoço, na nádega, região inguinal e axilar. No início, as lesões são firmes, como pápulas dérmicas esbranquiçadas que com o tempo a pele subjacente fica avermelhada, ulcera-se e forma crostas. Sua patogênese exata é desconhecida (MULLER, KIRK, 1996; FELDMAN, 1997; MASCHIETTO, 2007).

Aparece piodermatite ou dermatite piotraumática que são pruriginosas. Causas de prurido no cão com HAC são piodermatite bacteriana, dermatite por *Mallassezia*, seborréia e demodicose (MULLER, KIRK, 1996; GILOR, 2011).

4.1.8- Alterações Respiratórias

Cães com hiperadrenocorticismos apresentam-se com aumento da deposição de gordura sobre o tórax, juntamente com a depleção e astenia dos músculos envolvidos com a respiração, causando-lhes falta de ar, respiração ofegante até mesmo em repouso. (MULLER, KIRK, 1996; MASCHIETTO, 2007).

A pressão aplicada ao diafragma decorrente do acúmulo de gordura no abdômen e o aumento das dimensões do fígado acentuam ainda mais o trabalho respiratório. Se o cão for obeso e também sofre de fibrose valvular crônica (Mitral e/ou Tricúspide), os sinais tornam-se exagerados, principalmente sobre tensão por excitação ou exercícios (FELDMAN, 1997).

4.1.9- Alterações na Reprodução: atrofia testicular/anestro

Atrofia testicular geralmente é visto em machos não castrados, apresentam-se com testículos bilateralmente pequenos, moles e esponjosos. Em cadelas intactas com HAC o anestro é persistente, além do aumento do volume do clitóris,

que ocorre presumivelmente devido à hipersecreção de andrógenos adrenais. São preocupações consideradas raras pelo proprietário, visto que os animais geralmente são idosos e/ ou castrados (MULLER, KIRK, 1996; FELDMAN, 1997; MASCHIETTO, 2007).

5. COMPLICAÇÕES CLÍNICAS NO HAC CANINO

Os glicocorticóides, além dos seus efeitos diretos, tornam o organismo susceptível em desenvolver doenças concomitantes e graves complicações se não for diagnosticado e efetuado o tratamento precocemente (MULLER, KIRK, 1996).

5.1. Hipertensão, ICC, Glomerulopatia

Mais de 50% dos cães com HAC apresentam-se hipertensos. Muitos fatores implicam na hipertensão, tais como:

O efeito mineralocorticóide que se encontra exarcebado devido o hipercortisolismo pode resultar em retenção de sódio e água e conseqüentemente num aumento da volemia e do débito cardíaco e o estímulo do sistema renina-angiotensina que aumenta a sensibilidade vascular às catecolaminas e agonistas adrenérgicos (FELDMAN, 1997; MARTORELLI, SOUZA, 2006; KRAFT, 2007; DE MARCO, WINKEL, MARTORELLI, 2012).

Deve-se preocupar com a hipertensão, porque problemas específicos estão relacionados a este sinal. Cegueira induzida pela hipertensão pode dever-se a hemorragia intra-ocular e/ou descolamento da retina. A hipertensão pode exarcebar a hipertrofia do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca e glomerulopatias, sendo estas últimas predispor os cães a distúrbios tromboembólicos, considerados geralmente fatal (FELDMAN, 2004; DE MARCO, WINKEL, MARTORELLI, 2012).

A hipertensão resultante da hipervolemia devido aos efeitos dos glicocorticóides pode aumentar a carga de trabalho do músculo cardíaco, provocando hipertrofia do miocárdio que evidencia uma insuficiência cardíaca congestiva com retenção de líquidos e hipertensão graves (FELDMAN, 2004).

Glomerulopatia que ocorre em cães com síndrome de Cushing devido a hipertensão sistêmica juntamente com os efeitos do glicocorticóides, pode levar a um aumento da filtração glomerular o que resulta em proteinúria. A perda de proteína neste caso pode levar a hipoalbuminemia, apesar de não estarem descritos casos de edema, ascite ou derrame pleural no HAC canino (FELDMAN, 1997; MARTORELLI, 2006).

5.2 Pielonefrite e Cálculos Urinários

As infecções do trato urinário são comuns em cães com hiperadrenocorticismo e tais infecções podem chegar até os rins. O efeito imunossupressor do cortisol pode resultar na inibição dos macrófagos e neutrófilos nas áreas infectadas e a diminuição da densidade urinária devido a PU/PD (que torna a urina menos bactericida) aumentam a suscetibilidade à infecção do trato urinário inferior (MASCHIETTO, 2007). O efeito anti-inflamatório do cortisol pode mascarar achados comuns em uma urinálise tipo I de um cão com infecção do trato urinário inferior (FELDMAN, 2004).

Já a pielonefrite ocorre principalmente em cães com infecções recorrentes do trato urinário e seu diagnóstico deve ser feito com estudos contrastados. Cães com síndrome de Cushing podem apresentar cálculos urinários devido aos glicocorticóides aumentarem a excreção de cálcio, resultando na formação dos cálculos. Além disto, infecções recorrentes contribuem para cálculos renais, sendo que, a disúria, um importante sintoma da urolítiase pode ser mascarada pelo glicocorticóide que interfere na inflamação (FELDMAN, 1997).

5.3 Diabete Melito

Cães com hiperadrenocorticismo passam a sofrer de diabete melito, apresentando repentino aumento da sede, produção de urina e presença de glicose na urina. Clínicos utilizam a presença da resistência à insulina como pista para estabelecer se o cão com diabete melito está sofrendo de Cushing. Entretanto, a resistência à insulina é um fenômeno muito subjetivo, que possui enormes diagnósticos diferenciais. Portanto, deve-se perguntar se o animal é compatível com o diagnóstico de Cushing, pois os sinais clínicos (poliúria, polidipsia, polifagia, hepatomegalia), e o hemograma completo (leucocitose por neutrofilia), o perfil bioquímico sérico (aumentos de colesterol, ALT e FAS), as radiografias e o resultado do ultrassom das duas patologias são extremamente similares (FELDMAN, 2004).

5.4 Tromboembolismo Pulmonar

Tromboembolismo geralmente é a complicação potencial do HAC canino, pode surgir com várias outras complicações médicas, tais como: hipertensão arterial, cetoacidose diabética, pancreatite e pielonefrite em razão do hipercortisolismo crônico (KANAYAMA, 2004; MARTORELLI, 2006; DE MARCO, 2012).

Na síndrome de Cushing, o hipercortisolismo está associado ao estado de hipercoabilidade sanguínea que resulta em estase venosa e lesão do epitélio vascular induzindo distúrbios tromboembólicos. O estado de hipercoabilidade é relatado como sendo a perda glomerular de proteína que diminui a antitrombina III e/ou aumenta os fatores V, VIII, IX e X, o fibrinogênio e o plasminogênio, embora aumentos da antitrombina III e do fibrinogênio são inconsistentes com o desenvolvimento de estado de hipercoabilidade. Existem fatores adicionais para tal distúrbio, como a obesidade, a hipertensão, o aumento do hematócrito (resultando em estase vascular), infecção e períodos prolongados de decúbito (FELDMAN, 2004).

Muitos dos cães que foram acometidos por esta complicação séria do HAC, foram recentemente submetidos ao tratamento clínico de HAC-HD ou tiveram tumor adrenocortical removido cirurgicamente ao ter início de episódio embólico. Esses cães apresentam angústia respiratória aguda, ortopnéia, e raramente pulso jugular. Arquejamento/palpitação pode ocorrer secundariamente à hipóxia e dor pleurítica (FELDMAN, 2004).

A sintomatologia clínica caracterizada por distrição e angústia respiratória é essencial para o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (DE MARCO, 2012).

Resultados de radiografias torácicas dos cães com tromboembolismo pulmonar não são consistentes, não revelando anormalidades, hipoperfusão, infiltrados alveolares e nem derrame pleural. Em contra partida, pode haver diâmetro aumentado e falta de definição das artérias pulmonares, ausência de perfusão da vasculatura pulmonar obstruída e excessiva perfusão da vasculatura pulmonar não obstruída. Radiografias torácicas normais de um cão dispneico que não possui obstrução das grandes vias aéreas sugerem tromboembolismo pulmonar (FELDMAN, 2004).

A trombose pode ser confirmada com angiografia dos pulmões ou com varredura pulmonar, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética

(RM), entretanto, seu emprego é bastante limitado, pois há necessidade de anestesia geral e transporte do cão para o estabelecimento de realização do exame. O que não são possíveis, visto que a maioria das vezes, o animal afetado está em estado emergencial desta condição clínica (FELDMAN, 2004; DE MARCO, WINKEL, MARTORELLI, 2012).

O tratamento consiste de meios auxiliares gerais, oxigênio, anticoagulantes (heparina e/ou composto cumarínico) e tempo. O prognóstico para essa condição é de reservado a grave (FELDMAN, 2004).

5.5 Pancreatite

No hiperadrenocorticismo canino foi descrito que os cães afetados estão predispostos à pancreatite, embora não é uma complicação comum. Os vários distúrbios que ocorrem na síndrome de Cushing, se unem sugerindo o desenvolvimento da pancreatite nos animais com HAC, por exemplo, comem lixo, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, infecção e assim por diante (FELDMAN, 2004).

5.6 Sinais do Sistema Nervoso Central (SNC)

Nos cães com HAC-HD, eventualmente os tumores hipofisários excedem seu tamanho em mais de 1 cm de diâmetro. Este tumor hipofisário expansivo, classificado em macrotumor, como já foi citado anteriormente, pode expandir dorsalmente à hipófise e comprimir o hipotálamo através da invaginação do pedículo hipofisário, ou da dilatação da cavidade infundibular e do tálamo, causando sinais clínicos apresentados pelos cães que frequentemente refletem tanto os efeitos endócrinos do tumor (que são sinais próprios da síndrome de Cushing possivelmente sem terapia iniciada) ou aqueles causados pela sua expansão (FELDMAN, 2004).

Cães com HAC-HD e massa hipofisária maior de 1 cm de diâmetro não apresentam sinais clínicos em decorrência do tamanho do tumor. Geralmente esses sinais são sutis, evidentes para o dono do animal, mas não para o veterinário. Por isso é de suma importância conhecer o proprietário e sua capacidade de

observação. Os sinais iniciais relatados são: embotamento e indiferença, pouco apetite, apatia que podem progredir para a anorexia, inquietude, perda do interesse nas atividades caseiras normais, resposta retardada aos estímulos e breves episódios de desorientação (FELDMAN, 2004; GILOR, 2011). O cão com HAC-HD não tratado e com falta de apetite, além de outros sinais associados à síndrome de Cushing deve ser considerado predisposto a tumor intracranial grande. Diagnosticado o HAC-HD, deve-se investigar a causa para a anorexia (p.ex.: insuficiência renal, pancreatite, hepatopatia grave). Caso a anorexia permaneça inexplicada a avaliação do sistema nervoso central (SNC) se justifica. (FELDMAN, 2004).

6. DIAGNÓSTICO

A síndrome de Cushing possui uma variedade de sintomas e também pode estar relacionada a várias outras doenças concomitantes. Por isso, deve ser realizada uma avaliação completa em qualquer cão com suspeita de hiperadrenocorticismo. O médico veterinário que atende um cão hiperadrenocortical deve solicitar exame clínico patológico minucioso antes do tratamento específico para tal endocrinopatia. Os exames incluem hemograma completo, urinálise com cultura, e perfil bioquímico (enzimas hepáticas, teste da função hepática, cálcio, fósforo, sódio, potássio, colesterol, glicemia, proteína plasmática e bilirrubina total). Também deverá pensar em radiografias abdominais e nos grandes recursos de exames de imagem, tais como: ultrassonografia (US) e ressonância magnética (RM) que muitas vezes determinam a localização e possível causa da endocrinopatia em questão. Acredita-se que o profissional fará diferentes testes mais de uma vez para confirmar o diagnóstico e determinar qual o tipo de hiperadrenocorticismo que o cão apresenta (NELSON, 1994; FELDMAN, 2004; LIMA, 2008; ROSA, 2011).

6.1 Diagnóstico Diferencial

A combinação dos sinais clínicos observados na maioria dos cães com HAC é sugestiva para o diagnóstico final. Sendo assim, após terminar a história clínica e o exame físico destes cães, o médico veterinário se depara com diversas afecções com sinais acompanhados ou não de exames laboratoriais que podem se sobrepuser aos da síndrome de Cushing (NELSON, 1994; FELDMAN, 1997).

É importante realizar o diagnóstico diferencial entre o hiperadrenocorticismo e estas outras afecções como diabetes melito, acromegalia, diabetes insípido, afecção renal, moléstia hepática, pielonefrite, hipotireoidismo, hipertireoidismo, tumores da célula de Sertoli e hipercalcemia (FELDMAN, 2004).

O profissional clínico deve-se lembrar que muitos cães com síndrome de Cushing não apresentam uma imagem “full-blown” originalmente descritos nos livros didáticos. Ao invés disto, os cães muitas vezes têm suaves pronunciamentos da

sintomatologia do HAC. Assim fazer um diagnóstico clínico requer considerável “insight” (KOOISTRA, GALAC, 2012).

6.2. Exame Físico

No exame físico de um cão com moléstia de Cushing, revela um animal estável e hidratado, tem boa coloração de membranas mucosas e não se encontra sobtensão. Durante o exame físico, veterinários observam muitos dos sinais observados pelos donos de cães hiperadrenocorticais, tais como: dilatação abdominal, intensificação do arquejamento/palpitação, obesidade do tronco, alopecia simétrica bilateral, infecções cutâneas e comedões (QUADRO 1). Além de hiperpigmentação, calcificação ectópica, atrofia testicular, hipertrofia do clitóris, hepatomegalia e fácil formação de contusões. Ocorre variação no número e gravidade destes sinais, inclusive estes cães podem apresentar um sinal dominante ou até 10 sinais ao mesmo tempo (FELDMAN, 1997).

QUADRO 1.	
ACHADOS DO EXAME FÍSICO EM CÃES COM HIPERADRENOCORTICISMO	
Pele adelgada	Hepatomegalia
Alopecia simétrica bilateral	Arquejamento/palpitação
Acne (infecção cutânea, comedões)	Contusões
Dilatação abdominal	Exoftalmia
Depleção da musculatura	Hipertrofia de clitóris
Das extremidades	Atrofia testicular

FELDMAN, 1997.

A hepatomegalia é facilmente palpável nos cães com HAC por causa da fraqueza dos músculos abdominais. O fígado fica grande, tumefato, friável contribuindo para o aumento do volume abdominal anteriormente discutido. O fígado pode estar tão grande que o veterinário pode suspeitar de um grande tumor no abdômen, ou de ascite. Amostras de biópsia hepática de cães com hipercortisolismo revelam hepatopatia por esteróides: vacuolação hepatocítica centrolobular com

pequena quantidade de grandes vacúolos, ou vacúolos solitários que deslocam o núcleo para periferia da célula. O acúmulo de glicogênio hepatocelular se encontra nos hepatócitos periportais. Não há depósito de lipídio, a necrose hepatocelular pode estar presente, mas não é aspecto significativo. A ocorrência de hepatopatia por esteróide implica numa elevação crônica nos glicocorticóides circulantes (FELDMAN, 1997).

A atrofia testicular e a infertilidade feminina relacionam-se as baixas concentrações do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) hipofisários causadas por retroalimentação negativa a partir de concentrações altas de cortisol circulante (FELDMAN, *et al* 1997).

O funcionamento anormal da adrenal em casos de Cushing resulta numa excessiva secreção dos andrógenos adrenais e conseqüentemente virilização e hipertrofia do clitóris em algumas cadelas (FELDMAN, 2004).

No hiperadrenocorticismismo canino além da calcinose cutânea, descrita anteriormente, tem-se observado calcificação ectópica envolvendo os anéis traqueais e paredes dos brônquios, rins e raramente artérias e veias calibrosas. Esta calcificação pode ser observada histologicamente, mas ocasionalmente poderá ser visível radiograficamente. Uma ceratopatia em forma de faixa calcificada, que se caracteriza por opacidade cinza-esbranquiçada da córnea foi relatada em dois cães com hiperadrenocorticismismo (FELDMAN, *et al* 1997).

A facilidade em formação de contusões em cães com HAC é comum após venipunção. Isso se reflete a deficiência na cicatrização de feridas associada a diminuição da formação de tecido de granulação secundária ao excesso de glicocorticóides (SCOTT, 1996; FELDMAN, 1997).

A SARDS (síndrome da degeneração adquirida e súbita de retina) é um distúrbio idiopático, que provoca cegueira súbita e permanente em cães adultos. Foi sugerida associação com hiperadrenocorticismismo. A síndrome se caracteriza pela degeneração não inflamatória e perda de fotorreceptores retinianos (FELDMAN, 2004; DE MARCO, FIGUEIREDO, ZUMBANO, 2010).

6.3. Exames laboratoriais e Alterações Esperadas

6.3.1 Hemograma Completo

Consiste numa leucocitose neutrofílica, conhecido como “leucograma de estresse”, resultado da produção excessiva de cortisol, que provoca uma desmarginação destas células a nos capilares sanguíneos (CHASTAIN, 1990; NELSON, 1994; FELDMAN, 1997; BICHARD, SHERDING, 1998; MASCHIETTO, 2007; GILOR, 2011).

Ocasionalmente observa-se uma policetemia devido os efeitos estimulantes do glicocorticóide sobre a produção de células da medula óssea e diminuição da diapedese (CHASTAIN, 1990; MASCHIETTO, 2007; LEITÃO, 2011).

O leucograma apresenta uma linfopenia decorrente de uma linfólise por esteróides, sequestro dos eosinófilos pela medula óssea, causando assim a eosinopenia, que é bastante evidente em cerca de 20% a 30% dos casos de cães com HAC (NELSON, 1994; FELDMAN, 1997, GILOR, 2011).

6.3.2. Alterações na Bioquímica Sérica

Glicemia e insulina plasmática

Cães com hiperadrenocorticismismo apresentam leves aumentos nas concentrações plasmáticas de glicose no animal em jejum e, menos comumente, diabetes melito manifesto. Os glicocorticóides aumentam a gliconeogênese e diminuem a utilização periférica de glicose, mediante o antagonismo dos efeitos da insulina. A glicosúria pode estar presente se for excedido o limiar para glicose plasmática de 180 a 220 mg/dl (NELSON, 1994; FELDMAN, 1997; BICHARD, SHERDING, 1998; CAMPBELL, 2006; NETO, 2010; GILOR, 2011).

Na maioria dos cães com Cushing, o aumento da secreção de insulina controla parcialmente a intolerância aos carboidratos, mas pode não ser adequada para a normalização dos parâmetros da glicose. Essas anormalidades geralmente dissipam-se com o tratamento bem sucedido da síndrome de Cushing (FELDMAN, 1997).

Nitrogênio sanguíneo derivado da uréia

A diurese estimulada pelos glicocorticóides no HAC causa perda urinária contínua de nitrogênio sanguíneo derivado da uréia. Um diagnóstico diferencial para poliúria e polidipsia em qualquer cão mais idoso seria insuficiência renal. Como uma grande porcentagem de cães com síndrome de Cushing possui concentrações do nitrogênio da uréia sanguínea e de creatinina normais a diminuídos, descartam essa preocupação (FELDMAN, 1997; NETO, 2010).

Alanina Aminotransferase (ALT)

Em geral a concentração de alanina aminotransferase está aumentada em cães com HAC (BICHARD, SHERDING, 1998; PANCIERA, CARR, 2006; LEITÃO, GILOR, 2011).

Esta elevação é pouco preocupante, acredita-se que ocorra secundariamente à lesão hepática causada pelos hepatócitos tumefatos pelo acúmulo de glicogênio discutido anteriormente, ou por interferências no fluxo sanguíneo hepático (FELDMAN, 2004; GILOR, 2011).

Fosfatase Alcalina Sérica (FAS)

O aumento na atividade da fosfatase alcalina sérica (FAS) é a alteração bioquímica sérica de rotina mais comum no hiperadrenocorticismismo canino. Cerca de 85% a 95% dos cães com hipercortisolismo possuem FAS aumentada (FELDMAN, 1997; BICHARD, SHERDING, 1998; MASCHIETTO, 2007; LEITÃO, GILOR, 2011).

A fosfatase alcalina faz parte de um grupo de enzimas que catalisam a hidrólise dos ésteres fosfatos, liberando fosfato inorgânico. A principal fonte de FAS é o fígado e o osso, embora este em menores quantidades. A origem e aumento da FAS no hiperadrenocorticismismo canino é a indução de uma isoenzima específica e única (para a espécie) de FAS por glicocorticóides endógenos ou exógenos. Em cães hiperadrenais, 70% a 100% da sua FAS é especificamente a fração induzida por esteróides. A fonte subcelular desta isoenzima é o epitélio dos canalículos biliares dos hepatócitos (CHASTAIN, 1990; FELDMAN, 1997; NETO, 2010; KOOISTRA, GALAC, 2012). O aumento da atividade da isoenzima da fosfatase alcalina induzido por esteróides (FAIE) não é uma achado específico de hiperadrenocorticismismo ou da administração exógena de glicocorticóides, este aumento também ocorre em vários outros distúrbios, como diabetes melito (DM),

hepatopatias primárias, pancreatite, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e neoplasia, assim como cães com tratamento com drogas anticonvulsivantes (fenobarbital, difenilindantoína, primidona) (CHASTAIN, 1990; FELDMAN, 2004; NELSON, 2006).

A atividade da FAS pode estar normal em alguns cães com hiperadrenocorticismo, e aumento da FAS não é patognomônio de hiperadrenocorticismo. No entanto, estudos mostraram que a ausência da atividade sérica da FAIE pode ser um fator importante na exclusão de hiperadrenocorticismo (FELDMAN, 2004; NELSON, 2006).

Colesterol e Lipemia

A elevação nas concentrações sanguíneas de lipídios e colesterol é o resultado do estímulo da lipólise por glicocorticóides no hiperadrenocorticismo canino. Noventa por cento dos cães com Cushing apresentam hipercolesterolemia no perfil bioquímico (FELDMAN, 1997; BICHARD, SHERDING, 1998; PANCIERA, CARR, 2006; MASCHIETTO, 2007; NETO, 2010; LEITÃO, GILOR, 2011).

Ácidos Biliares

O valor sérico dos ácidos biliares está aumentados em cães portadores da síndrome de Cushing devido a lesão hepática induzida por glicocorticóides. Entretanto, a utilização deste parâmetro para diferenciar uma doença hepática de um hiperadrenocorticismo canino verdadeiro não é confiável (FELDMAN, 1997; GILOR, 2011).

Eletrólitos séricos

Leves anormalidades séricas no sódio (hipernatremia) e potássio (hipocalemia) são observadas no exame de perfil bioquímico em cerca de metades dos cães com Cushing, embora tenha pouco significado diagnóstico ou clínico. A avaliação das concentrações dos eletrólitos séricos se torna extremamente importante se um cão com HAC apresenta anorexia, vômito ou diarreia, porque exageros destas anormalidades podem tornar-se riscos à vida (FELDMAN, 1997).

Amilase e Lipase

Pancreatite não é comum ocorrer, como escrito anteriormente, mas caso ocorra é provável que seja secundária à lipemia, ou ao fato que estes cães polifágicos podem comer lixo ou grandes quantidades de gordura numa refeição (FELDMAN, 1997; NETO, 2010).

6.3.3 Urinálise

Na avaliação de um cão com hiperadrenocorticismo a urinálise é talvez um dos estudos iniciais mais importantes para diagnóstico de HAC (FELDMAN, 1997).

A urinálise geralmente revela uma baixa densidade específica (inferior a 1,013), considerada urina diluída e que a torna menos bactericida favorecendo a infecção do trato urinário (bacteriúria) que ocorre em cerca de 50% dos cães com HAC (CHASTAIN, 1990; SCOTT, 1996; FELDMAN, 1997). Há diversas explicações possíveis para a incidência perturbadora de infecção: Primeiramente, o excesso de glicocorticóides circulante realmente aumenta o risco de infecção. Segundo lugar, a poliúria combinada com a astenia muscular em cães criados dentro de casa cria a possibilidade de retenção urinária vesicular. Terceiro e último lugar, a urina diluída no interior da bexiga atua como local imediato para a infecção num cão imunossuprimido com síndrome de Cushing (FELDMAN, 1997; CAMPBELL, 2006; MASCHIETTO, 2007).

A proteinúria comumente é vista e geralmente relaciona-se a doença glomerular ou infecção do trato urinário (CHASTAIN, 1990; BICHARD, SHERDING, 1998; CAMPBELL, 2006; GILOR; 2011).

A hipertensão também pode causar glomerulopatias, as quais podem conduzir a perda protéica renal. Dos cães com síndrome de Cushing, 75% possuem relação proteína-creatinina urinária maior do que 1,0, com média de 2,3, o normal é <1,0. A proteinúria associada a glomerulopatia promove perda de importantes proteínas de coagulação, por exemplo: antitrombina III, as quais poderiam predispor o cão com HAC ao tromboembolismo pulmonar (FELDMAN, 2004; DE MARCO, WINKEL, MARTORELLI, 2010; LEITÃO, 2011; DE MARCO, WINKEL, MARTORELLI, 2012).

Cerca de 5% a 10% dos casos de cães com HAC apresentam glicosúria em associação a diabetes melito concomitante (SCOTT, 1996; FELDMAN, 2004; NETO, 2010; GILOR, 2011).

O fosfato pode ser excretado na urina em maiores quantidades devido ao efeito dos glicocorticóides, sendo que cerca de um terço dos casos de HAC canino apresentam valores séricos diminuídos (FELDMAN, 1997; GILOR, 2011).

6.3.4 Testes da Função Tireoideana

Sinais clínicos de hipotireoidismo sobrepõe-se com os sinais de Cushing, tais como, apatia, alopecia não-pruriginosa bilateralmente simétrica, ganho de peso aparente, hipercolesterolemia. O excesso de cortisol crônico iatrogênico (exógeno) ou de causa natural (endógeno) suprime a secreção de TSH pela hipófise, levando ao hipotireoidismo secundário (FELDMAN, 1997).

Ocorre diminuição dos teores de T4 total e de T3 total devido a síndrome da doença eutireoídea, ou seja, refere-se a condição em cães que apresentam valores séricos diminuídos de T4 sem ter patologia na glândula tireoide (SCOTT, 1996; FELDMAN, 1997; GRECO, 2007; KOOISTRA, 2010; KOOISTRA, GALAC, 2012).

Os resultados dos testes de estimulação do Hormônio Estimulante da Tireoide (TSH) são geralmente normais, mas os níveis pré e pós TSH podem estar abaixo das variações normais. Quando o hiperadrenocorticismo é corrigido, os níveis de hormônio tireoideo retornam ao normal (CHASTAIN, 1990; SCOTT, 1996; FELDMAN, 1997).

6.3.5 Diagnóstico por Imagem

Radiografias

As radiografias do tórax e do abdômen devem ser examinadas em cães com suspeita de Cushing. O veterinário deve lembrar-se que muitos destes cães são idosos e podem apresentar outras doenças concomitantes (FELDMAN, 1997).

As radiografias abdominais mais compatíveis com HAC canino são o aumento do contraste abdominal em virtude de maior distribuição de gordura no abdômen

(NELSON, 2006) outro achado radiológico mais consistente com o HAC é a hepatomegalia moderada a grave, que pode ocorrer em cerca de 80% a 90% destes cães, devido a uma hepatopatia por esteróide (NELSON, 2006; FELDMAN, 2004; PETERSON, 2007; NETO, 2010; KOOISTRA, GALAC, 2012).

A distensão da bexiga pode ser observada radiograficamente, pois muitos destes cães com HAC não são capazes de esvaziá-la completamente (FELDMAN, 2004; KOOISTRA, GALAC, 2012).

O achado mais importante, porém menos comum em radiografias abdominais é uma massa de tecido mole ou calcificado na área de uma glândula adrenal. A identificação desta massa ocorre raramente porque apenas 10% a 20% dos cães com HAC de ocorrência natural apresentam-se com tumor adrenocortical. Se uma massa adrenal é encontrada, sugere fortemente um tumor adrenal. (FELDMAN, 2004; NELSON, 2006; PETERSON, 2007).

Cerca de 50% destes tumores podem ser visualizados devido á calcificação, entretanto não pode ser usado para distinguir tumores benignos de malignos, embora os tumores com extensa calcificação geralmente são carcinomas (PETERSON, 2007; PANCIERA, CARR, 2006).

As radiografias torácicas devem ser avaliadas para evidências de metástases pulmonar de um carcinoma adrenocortical. Como os cães com HAC estão imunossuprimidos as radiografias do parênquima pulmonar servem também para avaliar possível infecção, e como geralmente os cães são idosos, as radiografias torácicas podem ser avaliadas para outros problemas (NELSON, 1994; FELDMAN, 1997).

A calcificação de anéis traqueais e brônquios devido a uma calcificação distrófica é o achado mais comum em radiografia torácica dos cães hiperadrenocorticais, seguido de osteoporose, devido ao aspecto radiopaco das vértebras torácicas. A causa da osteoporose deve-se a depleção da medula óssea, acompanhada pela perda de mineral devido o catabolismo dos glicocorticóides sobre a matriz óssea, aumentando a excreção urinária de cálcio e inibindo a absorção gastrointestinal de cálcio sob interferência da vitamina D (CHASTAIN, 1990; FELDMAN, 1997; PANCIERA, CARR, 2006; KOOISTRA, NETO, 2010).

Ultrassonografia

A ultrassonografia abdominal desempenha um grande papel na avaliação diagnóstica de cães com suspeita de hiperadrenocorticismismo. Ela é utilizada na avaliação do abdômen em busca de anormalidades inesperadas, tais como, cálculos urinários, massas, cistos; além de avaliar o tamanho, o formato, a ecogenicidade e a textura das glândulas adrenais (NELSON, 2006).

Ultrassom abdominal é um excelente teste de triagem para avaliar metástases hepáticas ou em outros órgãos e estruturas (FELDMAN, 1997; KOOISTRA, GALAC, 2012).

A presença de adrenais bilaterais aumentadas sugere hiperplasia e possível hiperadrenocorticismismo, enquanto aumento unilateral sugere processo neoplásico, embora em menor frequência, podem ocorrer processos neoplásicos bilaterais. Quando há um processo neoplásico unilateral, pode-se encontrar dificuldade em avaliar a adrenal contralateral devido a atrofia compensatória dessa glândula (CARVALHO, 2004; PANCIERA, CARR, 2006).

A ultrassonografia também é útil na diferenciação de HAC-HD de tumores adrenais, comparando o tamanho de cada glândula adrenal. O HAC-HD causa hiperplasia adrenocortical bilateral e dilatação simétrica de ambas as glândulas adrenais. O tumor adrenal produz atrofia adrenocortical da glândula contralateral não acometida, resultando em assimetria no tamanho da glândula adrenal (FELDMAN, 2005; NELSON, 2006).

Segundo NELSON (2006), a não identificação de uma das glândulas adrenais em cão com hiperadrenocorticismismo confirmado, é mais consistente com o diagnóstico de HAC-HD.

Alguns cães em tratamento para hiperadrenocorticismismo podem apresentar uma diminuição progressiva do tamanho das adrenais e a ecogenicidade pode estar diminuída, pois alguns medicamentos promovem a destruição do parênquima da glândula (CARVALHO, 2006).

CONCLUSÃO

Relativamente com o presente estudo, foi possível verificar a distribuição dos sinais clínicos e alterações laboratoriais comuns no HAC canino. De fato, o quadro clínico de cada animal permite conduzir o diagnóstico de hiperadrenocorticism, entretanto, alguns sinais clínicos como PU/PD e a PF, não são perceptíveis durante a consulta, e uma boa anamnese é muito importante para direcionar o diagnóstico correto desta afecção.

Verificou-se que os exames clínicos mostraram ter um grande papel no diagnóstico desta patologia, porque muito possivelmente, só o quadro sintomatológico do cão, que tem grande probabilidade de apresentar dois ou mais dos sinais clínicos descritos, permite guiar o diagnóstico para a confirmação do HAC canino.

Quanto aos parâmetros bioquímicos verificou-se que a FAS aumentada foi, de fato, o parâmetro mais compatível com HAC canino. Um cão sem aumento na FAS provavelmente não apresentará a doença propriamente dita. Os parâmetros restantes podem ser elucidativos, mas a probabilidade de estarem normais, de acordo com este estudo, é elevada.

O Brasil tem muitos problemas econômicos e financeiros. Esta condição afeta as possibilidades monetárias dos proprietários para a realização de todos os exames complementares. Com isso, se for colocadas restrições monetárias por parte do proprietário, e a sintomatologia do paciente for claramente indicativa desta endocrinopatia, é aconselhável realizar doseamento da FAS, do Colesterol, da Glicemia e a medição da densidade urinária (Urinálise I), que são exames de baixo custo.

Apenas com a avaliação dos parâmetros referidos e dos sinais clínicos, já é permitida uma condução do diagnóstico e possível tratamento adequado ao paciente para estabelecer sua recuperação, restituindo-lhe o equilíbrio orgânico e bem-estar.

Sendo assim, pode-se concluir que o proprietário e o clínico veterinário têm um papel crucial para eficácia do tratamento desta doença e por isso devem manter um bom relacionamento favorecendo a troca de informações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARIAS, M.V.B.; JERICÓ, M.M. **Diabetes Mellito associado à dermatopatia em cão – relato de caso**. Revista Ciência Rural, v.27, n.4, p.675-679, 1997.

BICHARD, STEPHEN J.; SHERDING, ROBERT G. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. Editora Roca Ltda. São Paulo: 1998.

CAMPBELL, K.L. **Hormone Related Skin Diseases**. *In*: The Pet Lover's Guide to Cat & Dog Skin Diseases. St.Louis, Missouri: Elsevier Saunders, p.181-195, 2006.

CARVALHO, C. F.; JERICÓ, M.M. **Ultrassonografia em pequenos animais**. Editora Roca, Cap. 9, p.100-109, São Paulo: 2004.

CHASTAIN, C.B.; GANJAM, V.K. **Endocrinologia Clínica de los animales de compañía**. Buenos Aires, Ed. Inter Vet, Cap.18. p.335-375, 1990.

COSTANZO, L. S. **Fisiologia**. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro: 1999.

CUNNINGHAM, J. G. **Textbook of Veterinary Physiology**. 2ª Ed. W.B. Saunders. Philadelphia: 1999.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C.J.G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 2ª Ed. Editora Guanabara Koogan S.A. Caps. 6 e 8, Rio de Janeiro: 1997.

DE MARCO, V.; SOARES, E.C.; LARSSON, C.E.; LARSSON, M.H.M. **A Hipertension Associated to Canine Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism**. XXI Congresso Brasileiro de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. Revista Brasileira de Ciências Veterinária. Vol. 7, Suplemento, Niterói: 2000.

DE MARCO, V.; FIGUEIREDO, M.C.; ZUMBANO, H.S. **Síndrome da Degeneração Adquirida e Súbita de Retina (SARDS) Associada a Hiperadrenocortisolismo – Relato de Caso**. *In*: I Congresso Brasileiro de Endocrinologia Veterinária - ENDOVET, São Paulo: 2010.

DE MARCO, V.; MARTORELLI, C. R.; WINKEL, V. M. **Avaliação da relação proteína/creatinina urinária e hipertensão arterial sistêmica em cães com hiperadrenocortisolismo hipofise dependente**. Revista Clínica Veterinária, Ano XV, nº 86, maio/junho, p.72-76, 2010.

DE MARCO, V.; WINKEL, V. M.; MARTORELLI, C. R. **Estudo da hipercoagulabilidade sanguínea em 45 cães com hiperadrenocortisolismo endógeno, por meio da avaliação da frequência de trombocitose, hiperfibrinogenemia e hipertensão arterial**. Revista Clínica Veterinária. Ano XVII, nº96, janeiro/fevereiro, p.44-40, 2012.

FELDMAN, E. C. Hiperadrenocorticismo. *In*: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (Ed.) **Tratado de Medicina Interna Veterinária Moléstias do Cão e do Gato**. 4ª Ed. Editora Manole Ltda. Vol.2, Cap. 118, p. 2123-2177, São Paulo: 1997.

FELDMAN, E.C. Hiperadrenocorticismo. *In*: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (ED.) **Tratado de Medicina Interna Veterinária Doenças do Cão e do Gato**. 5ªEd. Editora Guanabara Koogan S.A. . Vol.2, cap. 154, p.1539-1568, Rio de Janeiro: 2004.

FRASER, M. C. **Manual Merck de Veterinária: um manual de diagnósticos, tratamento, prevenção e controle de doenças para o veterinário**. 7ª Ed. Editora Roca. São Paulo: 1997.

GALAC, S.; KOOISTRA, H.S.; VOORHOUT, G.; MOL, J.A.; VAN DE BERG, G.; MEIJ, B.P. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. **Domestic Animal Endocrinology**. V. 28, p.338-348, 2005.

GETTY Robert. **SISSON/GROSSMAN anatomia dos animais domésticos**. 5ª Ed. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro: 1986.

GILOR, C.; GRAVES, T.K. **Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome**. *In*: Topics in Companion Animal Medicine. Elsevier, p.98-108, 2011.

GRECO, D.S.; STANBENFELDT, G.H. Endocrinologia. *In*: CUNNINGHAM, J.G. (Ed.). **Tratado de Fisiologia Veterinária**. Editora Guanabara Koogan S.A. p.333-381, Rio de Janeiro: 2004.

GRECO, D.S. Avaliação Laboratorial das Glândulas Tireóide, Paratireóide, Adrenal e Pituitária. *In*: THRALL, M.A. (Ed.). **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**. Editora Roca Ltda. Cap.30. p.416-430. São Paulo: 2007.

JONES, T. C; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. 6ª Ed. Editora Manole Ltda. Cap. 26 p 1245. São Paulo: 2000.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 8ª Ed. Editora Guanabara Koogan S.A. Cap.20, p 331-349, Rio de Janeiro: 1995.

KANAYAMA, K.K.; COELHO, B.M.P.; RECHE JR, A. **Hiperadrenocorticismo – Relato de dois casos**. *In*: VI CONPAVET – Congresso Paulista de Medicina Veterinária, 6, Santos: 2004.

KOOISTRA, H.S.; GALAC, S. Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. **Topics in Compan An Med**. V.27, p.21-24, 2012.

KOOISTRA, H.S.; GALAC, S. **Advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs**. Disponível em: <<http://www.2ndchance.info/cushingskooistra2010.pdf>> Acesso em: 23/10/2012.

KRAFT, W.; EGNER, B.; CARR, A. **Causes and Consequences of Hypertension**. *In: Essential Facts of Blood Pressure in Dogs and Cats – A Reference Guide*. Germany, Vet Verlag, Seção 2, Cap. 1, p.67-93, 2007.

LEITÃO, N.L.B.N. **Diagnóstico de Hiperadrenocorticismo Canino e Tratamento com Trilostano – Estudo Retrospectivo de 20 casos clínicos**. (2011). 148f. Tese de Doutorado. Universidade Técnica de Lisboa – Faculdade de Medicina Veterinária. Lisboa, 2011.

LIMA, V.G. **Alterações Laboratoriais Ocasionadas pelo Hiperadrenocorticismo em Cães e Gatos: uma revisão**. (2008) 31f. Tese de Doutorado. Instituto Qualittas de Pós Graduação em Medicina Veterinária. Rio de Janeiro, 2008.

MARCO, V.; USHIKOSHI, W.S; LARSSON, C.E.; LARSSON, M.H.M.A. **Miotonia Secundária ao Hiperadrenocorticismo canino: relato de dois casos atendidos na capital de são Paulo**. *Revista Ciência Animal*, vol.11, supl.1, p.202, jul/dez. 2001.

MARTORELLI, C.R.; WINKEL, V.M.; SCHNOBEL, A.M.; CARDON, R.; LOURENÇO, P.; MARCO, V. **Avaliação da Frequência de Hipertensão Sistêmica e de Glomerulopatias em Cães com Hiperadrenocorticismo Endógeno**. *In: Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais*, 6, 2006. São Paulo, *Anais...* São Paulo: Anclivepa, p.184, 2006.

MASCHIETTO, L.A. **Perfil de esteróides sexuais em cães com Hiperadrenocorticismo – Aspecto de diagnóstico e correlações clínicas**. (2007). 89f. dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. São Paulo: 2007.

NELSON, R. W.; COUTO, C.G. **Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais**. Editora Guanabara Koogan S.A. Parte 6, cap. 52, p.421-445, Rio de Janeiro: 1994.

NELSON, R. W. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2ª Ed. Editora Guanabara Koogan S.A. Parte 6, cap. 53, p. 610-635, Rio de Janeiro: 2006.

NETO, F.R.C.B. **Hiperadrenocorticismo canino: um estudo retrospectivo**. (2010) 103f. Dissertação de Mestrado integrado em Medicina Veterinária – Universidade de Trás-Os-Montes e Alto Douro. Vila Real, 2010.

PANCIERA, D.L.; CARR, A.P. **Endocrinology for the Small Animal Praditioner**. Teton New Media. p. 54-85.

PETERSON, M.E. **Diagnosis of Hypradrenocorticism in Dogs**. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. Elsevier Saunders, 2007. Disponível em: <http://www.2ndchance.info/cushingpeterson2007.pdf> Acesso em: 19/10/2012.

ROSA, V.M.; CARNIATO, C.H.O.; CAVALARO, G.C. **Hiperadrenocorticismo em Cães**. *In: VII Encontro Internacional de Produção Científica*, 7, 2011, Maringá. *Anais Eletrônicos...* Maringá: Cesumar, p.1-5, 2011.

SOUZA, A.; CAVALCANTE, C.Z.; OYAFUSO, M.K.; SIMÕES, D.M.N.; KOGIKA, M.M **Avaliação da Pressão Arterial sistêmica em Cães com Hiperadrenocorticismo.**
In: Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, 6, 2006, São Paulo. Anais...Anclivepa, São Paulo, p.184, 2006.

SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E. **Dermatologia de Pequenos Animais.**
5ª Ed. Interlivros Edições Ltda. Cap. 9, p. 581-616, Rio de Janeiro: 1995.

SWENSON, M.J.; REECE, W.O. **Dukes Fisiologia dos Animais Domésticos.** 11ª
Ed. Editora Guanabara Koogan S.A. Parte VI, Cap. 34, p. 571, Rio de Janeiro: 1996.