

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO

Curso de Medicina Veterinária

Sabrina Dias Mazzo

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA E POSOLOGIA
ENTRE O TRILOSTANO MANIPULADO E O VETORYL® EM CÃES
COM HIPERADRENOCORTICISMO ESPONTÂNEO**

São Paulo

2016

Sabrina Dias Mazzo

**COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA E POSOLOGIA
ENTRE O TRILOSTANO MANIPULADO E O VETORYL® EM CÃES
COM HIPERADRENOCORTICISMO ESPONTÂNEO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Medicina Veterinária da Universidade
de Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial
para obtenção do título Bacharel em Medicina
Veterinária

Orientadora: Profa. Dra. Viviani De Marco

São Paulo

2016

Agradeço aos meus pais e a minha irmã, pois sem eles nada seria possível. Por todo apoio e paciência nesses 5 anos, e por sempre acreditarem em mim

Ao meu namorado que sempre esteve ao meu lado me dando forças para continuar, e que sempre me faz acreditar que tudo é possível

As minhas Queridas da Vet, que estiveram ao meu lado nesses 5 anos, e que enchem de luz meus dias. Só tenho a agradecer por ter vocês na minha vida e o que a vet uniu, ninguém separa.

Aos meus Teixuguinhos, que me ensinaram que a clínica é soberana, que fizeram nascer em mim um amor ainda maior pela veterinária, e me fizeram perceber que sair de casa é bom, mas voltar é ainda melhor.

A minha professora orientadora, a quem eu tenho uma enorme admiração, que me deu o maior apoio do começo ao fim, e sem ela eu não teria conseguido

RESUMO

O trilostano é a droga de primeira escolha para o tratamento do hiperadrenocorticismo (HAC) canino, porém os protocolos terapêuticos são extremamente variáveis. A dose preconizada pelo fabricante é de 2 a 6 mg/kg a cada 24 horas, porém estudos recentes apontam sucesso terapêutico com doses inferiores e administradas a cada 12 horas. Além disso, um estudo sugeriu que cães de grande porte são mais sensíveis e necessitam de doses menores de trilostano. Outra problemática é o crescente uso do trilostano manipulado por ser menos oneroso, porém inexistem estudos clínicos que comprovem sua eficácia. Por esse motivo, o objetivo do presente trabalho foi: comparar a eficácia terapêutica e a posologia do trilostano manipulado e do trilostano comercializado (Vetoryl[®]) em cães com HAC espontâneo; e avaliar se existe uma correlação entre a dose da medicação e o peso corpóreo do animal. Foram incluídos nesse estudo 26 cães com HAC, provenientes do Hospital veterinário da Universidade de Santo Amaro e da Clínica Naya Especialidades, divididos em 2 grupos: Grupo 1, composto de 10 cães (1 macho e 9 fêmeas, $11,5 \pm 2,82$ anos, $12,21 \pm 6,6$ kg) que receberam tratamento com trilostano manipulado; e Grupo 2, composto de 16 cães (2 machos e 14 fêmeas, $9,12 \pm 2,27$ anos, $7,85 \pm 9,91$ kg) que foram tratados com Vetoryl[®]. O tratamento foi monitorado através dos sintomas clínicos do HAC e do teste de estimulação com ACTH, que foram realizados a cada 30 a 90 dias. A dose de trilostano que foi levada em consideração no estudo foi aquela que o animal estava recebendo quando o cortisol pós-ACTH esteve pela primeira vez entre 2,5 e 5,5 µg/dL. Tanto o trilostano manipulado quanto o Vetoryl[®] foram eficazes em controlar o hipercortisolismo, no entanto, esse controle hormonal foi obtido com uma dose inferior e com menor tempo com o Vetoryl[®] (1,08mg/kg/BID, 3,3 meses) em comparação ao produto manipulado (1,41 mg/kg/BID, 4 meses). Também foi observada uma correlação negativa entre a dose empregada de Vetoryl e o peso do animal.

Palavras-chave: trilostano, hiperadrenocorticismo, manipulação, terapia.

ABSTRACT

The trilostane is the main choice for treatment of canine hyperadrenocorticism (HAC), however, the therapeutic protocols are extremely variable. The dose recommended by the manufacturer is from 2 to 6 mg/kg every 24 hours, but recent studies point to therapeutic success at lower doses and administered every 12 hours. In addition, one study suggested that large dogs are more sensitive and require lower doses of trilostane. Another problem is the increase using of manipulated trilostane for being less expensive, but there are no clinical studies that prove their effectiveness. For this reason, the aim of the present study was to compare the therapeutic efficacy and dosage of manipulated trilostane and commercialized trilostane (Vetoryl®) in dogs with spontaneous HAC; and assess whether there is a correlation between the dose of the medication and the body weight of the animal. This study included 26 dogs with HAC, from the Veterinary Hospital of the University of Santo Amaro and the Naya Especialidades Clinic, divided into 2 groups: Group 1, composed of 10 dogs (1 male and 9 females, 11.5 ± 2.82 Years, 12.21 ± 6.6 kg) who received treatment with manipulated trilostane; And Group 2, composed of 16 dogs (2 males and 14 females, 9.12 ± 2.27 years, 7.85 ± 9.91 kg) who were treated with Vetoryl®. Treatment was monitored through the clinical symptoms of HAC and the ACTH stimulation test, which were performed every 30 to 90 days. The dose of trilostane that was accounted in our project was the one the animal was receiving when the post-ACTH cortisol was for the first time between 2.5 and 5.5 $\mu\text{g} / \text{dL}$. Both manipulated trilostane and Vetoryl ® were effective in controlling hypercortisolism; however, this hormonal control was obtained with a lower dose and less time with Vetoryl ® (1.08mg / kg / BID, 3.3 months) in compared to the manipulated product (1.41 mg / kg / BID, 4 months). A negative correlation was also observed between the dose of Vetoryl used and the weight of the animal.

Key words: trilostane, hyperadrenocorticism, manipulation, therapy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
1.1. Introdução e Revisão de literatura.....	6.
1.2. Etiologia do Hiperadrenocorticism.....	6
1.3. Aspectos clínicos do hiperadrenocorticism.....	7.
1.4. Principais alterações laboratoriais associadas ao hiperadrenocorticism...8	
1.5. Testes hormonais para diagnóstico do hiperadrenocorticism.....	9
1.6. Terapia do hiperadrenocorticism.....	10
1.7. Terapia do HAC com Trilostano.....	11
2. OBJETIVOS.....	15
3. METODOLOGIA.....	16
4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSSAO.....	28
6. CONCLUSÃO.....	31
7. REFERÊNCIAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

1.1 Introdução e Revisão de Literatura

O hiperadrenocorticismo (HAC) é uma condição clínica caracterizada por concentrações persistentemente elevadas de cortisol na corrente sanguínea e sintomatologia bastante diversificada, decorrente dos efeitos gliconeogênicos, imunossupressores, anti-inflamatórios e catabólicos dos glicocorticoides em vários sistemas orgânicos. Essa enfermidade é também conhecida como síndrome de Cushing, desde que o neurocirurgião Harvey Cushing, descreveu essa síndrome em humanos em 1932.¹

O primo reconhecimento da doença de Cushing em cães foi em 1939. Atualmente, ela é considerada uma das endocrinopatias mais frequentemente diagnosticadas nessa espécie. A incidência em cães supera aquela observada em seres humanos, sendo estimada em 1 a 2 casos para cada 1.000 cães atendidos por ano, contra 1,2 a 2,4 casos novos para cada 1.000.000 pessoas atendidas por ano.²

1.2 Etiologia do Hiperadrenocorticismo

O hiperadrenocorticismo (HAC) ou hipercortisolismo canino tem várias origens patofisiológicas, porém todas apresentam um denominador em comum: níveis sanguíneos cronicamente elevados de cortisol. O HAC espontâneo pode ser ACTH-dependente ou ACTH-independente.³

O HAC ACTH ou hipófise-dependente (HACHD) resulta de um tumor corticotrófico secretor de ACTH, causando hiperplasia adrenocortical bilateral, sendo essa a causa mais comum de hipercortisolismo em cães (aproximadamente 85% dos casos). A secreção excessiva do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise pode ocorrer em razão da presença de microadenomas, macroadenomas, hiperplasia de células corticotróficas ou, mais raramente, de adenocarcinomas.⁴

Outra forma de hipercortisolismo ACTH-dependente é a síndrome de secreção ectópica de ACTH, que em seres humanos é responsável por 12% a 17% dos casos de síndrome de Cushing. A síndrome pode ser causada por diversos tipos tumorais capazes de sintetizar e secretar ACTH, tais como carcinoma pulmonar, hepático, pancreático, ovariano, carcinoma medular da tireóide, timomas e o feocromocitoma.⁵

Já o HAC ACTH-independente inclui os tumores funcionais do córtex adrenal secretores de cortisol e/ou hormônios sexuais. Histologicamente esses tumores podem ser divididos em adenomas e adenocarcinomas, ocorrendo com a mesma frequência, isto é, 50% cada.⁶⁻⁷ Os tumores adrenocorticais podem ainda secretar hormônios esteroidais sexuais, aldosterona ou não serem funcionais, sendo nesta condição denominados de incidentalomas.⁸

Existe ainda uma outra forma rara de HAC ACTH-independente, denominada de hipercortisolismo alimentar ou “*food dependent*”, descrito pela primeira e única vez na espécie canina por Galac et al. (2008)⁹, que relata a ocorrência de expressão de receptores hormonais ectópicos ou eutópicos hiperativos, como o GIP (peptídeo inibitório gástrico), em tecido adrenocortical causando um aumento pós-prandial da secreção de cortisol.

E por fim, o HAC iatrogênico que se dá secundariamente à administração crônica e excessiva de glicocorticoides exógenos, tanto por via oral, parenteral ou mesmo tópica, tendo sinais clínicos e achados de exame físico semelhante aos observados na doença natural.⁴

1.3 Aspectos clínicos do hiperadrenocorticismismo

O hiperadrenocorticismismo hipofisário acomete, principalmente, cães com mais de 6 anos de idade, sendo a média em torno de 11 anos, não havendo uma franca predisposição sexual. As raças mais predispostas são Poodle, Teckel, Beagle, terrier brasileiro, Yorkshire terrier, Scottish terrier, Boston terrier, Labrador, Boxer e Pastor Alemão. Os cães com hiperadrenocorticismismo associado a tumores adrenocorticais funcionais tendem a ser mais velhos, sendo mais de 90% deles com idade superior a 9 anos e do sexo feminino (60 a 65% dos casos). Em contraste aos casos de HACHD, mais de 50% dos animais com HAC adrenal-dependente pesam mais de 20 kg.¹⁻⁴⁻¹⁰

O HAC tem um início insidioso e progressivo ao longo de muitos meses ou mesmo anos. As manifestações clínicas mais comuns associadas ao HAC em cães são: polidipsia, poliúria, polifagia, letargia, distensão abdominal, respiração ofegante, obesidade abdominal, fraqueza muscular e infecções urinárias recorrentes. Manifestações dermatológicas do HAC incluem rarefação pilosa ou alopecia, hiperpigmentação, atelangectasia, comedos e calcinose cutânea.⁴⁻¹¹⁻¹²⁻¹⁰

1.4 Principais alterações laboratoriais associadas ao hiperadrenocorticismo

A suspeição do HAC ocorre primeiramente diante do histórico, exame físico e sinais clínicos apresentados pelo paciente. Os testes endócrinos específicos serão solicitados somente quando esses sinais se mostrarem consistentes com a doença e apoiados nas alterações laboratoriais dos exames triagem, como hemograma, painel bioquímico, exame de urina e exames de imagem.¹³ A seguir, estão descritos os sintomas clínicos mais e menos frequentes do HAC canino, bem como as alterações laboratoriais:¹²

Quadro 1 - Manifestações clínicas do hiperadrenocorticismo canino

Comuns	Menos Comuns	Incomuns
Polidipsia	Letargia	Tromboembolismo
Poliúria	Hiperpigmentação	Ruptura de ligamento
Polifagia	Comedos	Paralisia de nervo facial
Distensão abdominal	Pele adelgada	Pseudo miotomia
Alopecia endócrina	Telangiectasia	Atrofia testicular
Hepatomegalia	Resistencia insulínica	Anestro persistente
Fraqueza muscular	Diabetes mellitus	
Hipertensão Sistêmica		

Fonte (Behrend et al.,2012)¹²

Quadro 2 - Alterações laboratoriais do hiperadrenocorticismo canino

Hematologia	Bioquímica sérica	Urinálise
Neutrofilia	Aumento da FA	Baixa densidade urinária
Leucocitose	Aumento da ALT	<1.018 - 1.020
Linfopenia	Hipercolesterolemia	Proteinúria
Eosinopenia	Hipertrigliceridemia	Infeção de trato urinário
Trombocitose	Hiperglicemia	
Eritrocitose		

Fonte: (Behrend et al.,2012)¹²

1.5 Testes hormonais para diagnóstico do hiperadrenocorticismo

O diagnóstico definitivo do HAC se baseia em resultados positivos de testes hormonais dinâmicos, tais como teste de supressão com dexametasona e teste de estimulação com ACTH, os quais demonstram, respectivamente, a diminuição da sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal aos glicocorticoides e a capacidade de reserva da glândula adrenal frente ao estímulo de ACTH.³

O teste de supressão com baixa dose de dexametasona é considerado o teste de escolha para o diagnóstico de HAC espontâneo em cães.¹⁰⁻⁴⁻¹² Em comparação com o teste de estimulação com ACTH, o teste de supressão é mais sensível tanto para o diagnóstico do HAC hipofisário quanto no HAC causado por tumor adrenocortical, com sensibilidade atingindo 90 a 95%. No entanto, sua especificidade é um pouco inferior a do teste de estimulação com ACTH e ele também não pode ser aplicado em cães com suspeita de HAC iatrogênico.¹⁰⁻⁴

Esse teste consiste na administração intravenosa de dexametasona na forma de fosfato sódico na dose de 0,01 mg/kg, com coleta de cortisol basal e 8 horas após a aplicação da dexametasona. Valores de cortisol sérico superiores a 1,4 µg/dL 8 horas após a administração da dexametasona, é positivo para HAC; valores inferiores a 1,0 µg/dL são considerados negativos e valores entre 1,0 e 1,4 µg/dL suspeitos.¹²

A mensuração do cortisol basal (0 hora) e 4 horas após a administração da dexametasona é necessária para o diagnóstico, mas pode ser útil na diferenciação entre HAC ACTH-dependente e independente. Se a concentração plasmática de cortisol tanto 4 horas quanto 8 horas após a administração de dexametasona for pelo menos 50% mais baixa que a concentração plasmática do cortisol basal, o HAC é ACTH-dependente. O teste de supressão com baixa dose com dexametasona pode resultar em falsos positivos, principalmente em decorrência do estresse causado pela permanência do animal num ambiente hospitalar ou pelo procedimento de coleta sanguínea.¹⁰⁻⁴

O teste de estimulação com ACTH acessa a reserva adrenocortical e é considerado "padrão ouro" para o diagnóstico do HAC iatrogênico. A sensibilidade do teste de estimulação do ACTH para todas as formas de HAC espontâneo canino varia entre 57 e 95%. Foi determinado que para cães com HAC ACTH-independente, a sensibilidade é de 57 a 63%, e para cães com HAC ACTH-dependente é de 80 a 83%. A especificidade varia entre 59 e 93%.¹²⁻¹⁰

As vantagens deste teste incluem a conveniência, uma vez que é um teste simples e rápido de executar com duração de apenas 1 hora contra 8 horas do teste de supressão; a capacidade de distinguir cães com HAC espontâneo daqueles com HAC iatrogênico e, de fornecer informações de cortisol pré-tratamento que podem ser utilizadas no acompanhamento da terapia com mitotano ou trilostano.⁴ Isso porque o teste de estimulação com ACTH é o melhor método de se monitorar a terapia do HAC. Valores de cortisol basal e 1 hora após a aplicação do ACTH entre 2,0 e 5,0 /dL são condizentes com bom controle hormonal e clínico da doença.¹

O teste consiste na determinação das concentrações séricas de cortisol basal antes e 1 hora após a administração intravenosa ou intramuscular de polipeptídeos sintéticos contendo os primeiros 24 aminoácidos biologicamente ativos de ACTH disponíveis, como por exemplo, o Synacthen (tetracosactrina) administrado a uma dosagem de 5 µg/kg, a qual irá resultar na estimulação máxima da reserva adrenocortical.⁴⁻¹⁰

Em cães normais, a administração de uma dose de ACTH suprafisiológico, produz um aumento na resposta do cortisol sérico para valores geralmente superiores a 10 µg/dL. Em contraste, cães com HAC tendem a apresentar uma resposta exagerada a administração do ACTH, com concentrações séricas de cortisol pós-ACTH superiores a 20 ou 21 µg/dL.⁴ Valores entre 17 e 20 µg/dL são considerados sob suspeita e devem ser retestados.¹⁻¹³

Outras dosagens hormonais também podem ser utilizadas para auxiliar o diagnóstico do hipercortisolismo, tais como a relação cortisol creatinina urinária (RCCU), dosagem de ACTH endógeno e o Painel Androgênico.¹²

1.6 Terapia do hiperadrenocorticismo

Embora a excisão cirúrgica (adrenalectomia) seja o tratamento de escolha para os cães com HAC secundários a tumores adrenocorticais, nem todos podem receber essa terapia, devido ao custo elevado do procedimento, e às contra-indicações nos casos de pacientes de alto risco anestésico ou em casos de tumores inoperáveis ou com metástases.⁶ Desta forma, o tratamento medicamentoso se apresenta como uma opção, onde se busca diminuir os elevados níveis sanguíneos de cortisol e seus efeitos deletérios.

O Mitotano (opDDD), tem sido recomendado por mais de três décadas para o tratamento tanto do HAC ACTH-dependente quanto do ACTH-independente ou

tumores adrenocorticais, entretanto, devido ao seu elevado índice de efeitos colaterais, a o tratamento medicamentoso de primeira escolha atualmente é o trilostano.¹³

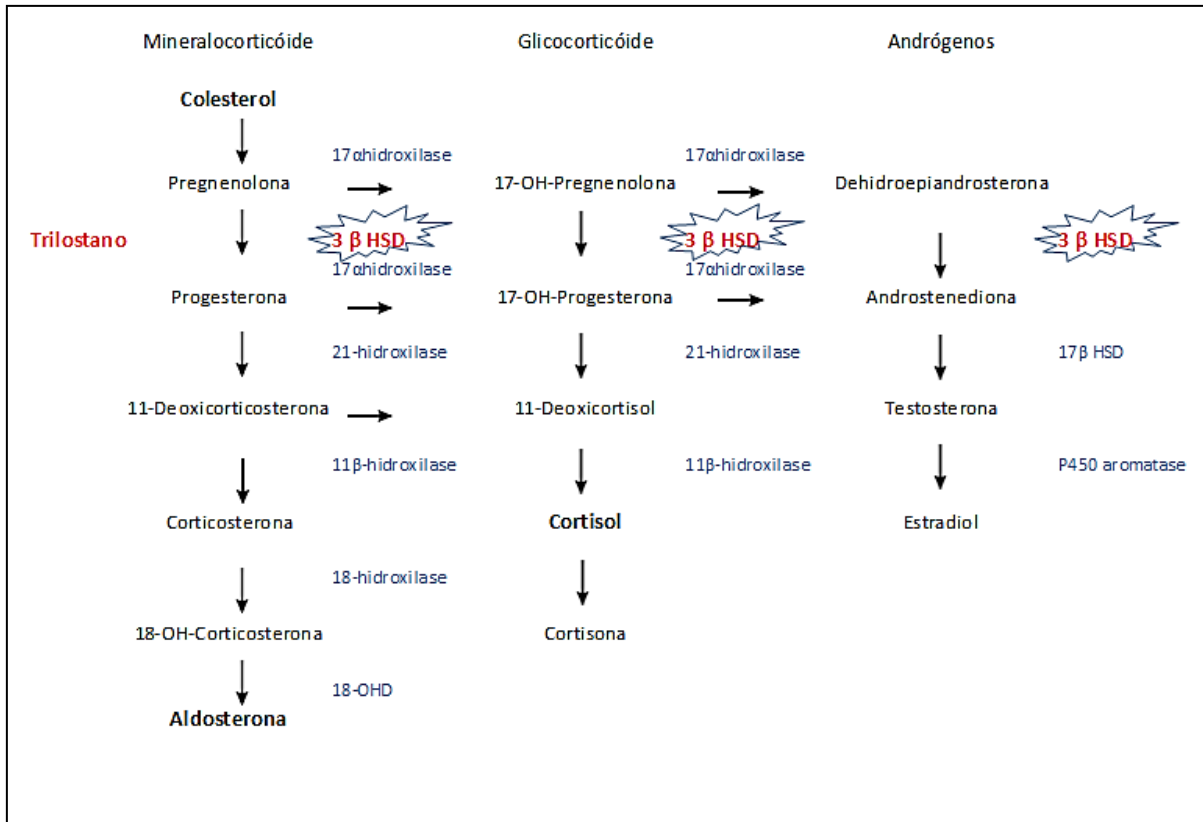
1.7 Terapia do HAC com Trilostano

Recentemente o trilostano ganhou uma crescente aceitação e muitos estudos sobre sua eficácia tem sido relatados.¹⁴ É considerada a droga de escolha devido a sua segurança e eficácia e terapêutica. É utilizado em cães com HACHD e cães com tumores adrenais são bastante sensíveis a essa medicação também.¹⁵

É um inibidor competitivo e reversível da enzima 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase, sendo essa enzima responsável pela conversão da pregnenolona em progesterona, e consequente inibição da síntese de cortisol, mineralocorticoides e esteroides sexuais a partir da progesterona. Porém, com a diminuição do cortisol sérico, tem-se a redução do *feed-back* negativo e aumento do hormônio corticotrófico (ACTH). É uma droga pouco solúvel em água, devendo ser administrada junto com alimentos, favorecendo sua absorção. É metabolizado pelo fígado e excretado pela urina e bile.¹⁵

A seguir, um esquema representativo da esteroidogênese adrenocortical evidenciando os locais de ação do trilostano:

Figura 1 – Esquema representativo esteroidogênese adrenocortical evidenciando os locais de ação do trilostano



Fonte: (Ramsey, 2010)¹⁵

A dose preconizada em bula pelo fabricante é de aproximadamente 2-6 mg/kg a cada 24 horas.¹⁶ No entanto, grandes variações têm sido observadas nos protocolos ao longo dos últimos 10 anos. Uma grande revisão de literatura realizada por RAMSEY (2010)¹⁵ compilou diversos estudos clínicos e relatou doses que variaram significativamente de 0,5 mg/kg/BID a 20 mg/kg/SID, com dose média de 2,8 a 7,3 mg/kg, uma ou duas vezes por dia. Mas de acordo com FELDMAN (2012),¹³ baseado em um estudo retrospectivo com 70 animais com HAC espontâneo, a dose inicial do trilostano deve ser reconsiderada já que a dose média nos grupos estudados variou de 1,19 mg/kg a 1,89 mg/kg, sendo que apenas 8 desses animais (11%) requereram doses elevadas de 3 mg/kg no máximo.

Outro estudo realizado por FELDMAN & KASS (2012)¹⁷ sugere uma possível correlação entre a dose de trilostano empregada e o peso corpóreo do animal, embora ele não tenha verificado uma diferença estatística. Nesse artigo, ele observa uma tendência de cães menores apresentarem maior resistência à droga, enquanto cães maiores maior sensibilidade. Ou seja, esta análise regressiva sugeriu que a dosagem diária total tende a diminuir para pesos superiores a 15 kg.

É sabido que o efeito supressivo do trilostano sobre o cortisol é inferior a 20 horas e, por isso, em muitos casos sua administração duas vezes ao dia se mostra mais benéfica.³ Por este motivo também, o teste de estimulação com ACTH, considerado o exame ideal para avaliar o controle terapêutico, deve sempre ser realizado 3 a 4 horas após a administração do trilostano, pois esse é o momento de maior concentração sérica do fármaco que condiz com a menor concentração sérica de cortisol. Os valores meta de cortisol tanto basal quanto pós-ACTH em um animal em tratamento é de 2,0-5,0 ug/dL. Valores superiores a 5,0 exigem aumento da dose da medicação e valores inferiores a 2,0 a sua diminuição.¹⁻¹⁵

De acordo com um estudo observacional prospectivo que avaliou dois protocolos terapêuticos em animais abaixo de 5 kg, o uso de baixa dose (0,5-1 mg/kg) de trilostano duas vezes ao dia se mostrou efetivo no tratamento do HAC ACTH dependente, apesar da desvantagem associada ao maior tempo de duração da terapia comparada ao uso da alta dose (30 mg/cão/SID) até o alcance da concentração sérica ideal do cortisol pós-ACTH e melhoria dos sintomas clínicos. Entretanto, o uso da alta dose de trilostano provocou sintomas clínicos e alterações laboratoriais compatíveis com hipoadrenocorticismos transitório em dois animais. Estes resultados fornecem novas evidências de que a ocorrência de efeitos adversos em cães tratados com trilostano é dose-dependente e que doses inferiores às sugeridas pela bula do Vetoryl[®] devem ser utilizadas.¹⁴

Vale ressaltar que embora a droga apresente boa segurança terapêutica, efeitos adversos como anorexia, vômito, diarreia, fraqueza, também podem ser observados com o trilostano. Além desses, efeitos mais graves como necrose adrenal, hipoadrenocorticismos iatrogênico e hipercalemia também foram relatados. Devido a tais efeitos, é importante um acompanhamento rigoroso do paciente durante a terapia com o trilostano.¹⁵

Vários protocolos terapêuticos com o trilostano têm sido propostos na última década, com doses extremamente variáveis (de 0,5 a 20 mg/kg) e frequência a cada 24 horas ou até mesmo a cada 8 horas. Mais recentemente, as doses menores têm sido mais aceitas por serem mais seguras, mas não há ainda um consenso estabelecido quanto à dose inicial ideal que deve ser prescrita, havendo necessidade de padronização dos protocolos instituídos.

Outro grande problema é que, devido ao custo elevado do Vetoryl, é frequente a prescrição do trilostano manipulado para atender às necessidades financeiras do

público que procura o Serviço do Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro, porém não existiam estudos clínicos comparando a eficácia do trilostano manipulado com a eficácia do Veteryl[®], e essa informação é de suma importância para avaliarmos se o tratamento está sendo seguro, eficaz e se podemos continuar prescrevendo o trilostano manipulado.

2. Objetivos

Os objetivos deste trabalho foram:

- Comparar a eficácia terapêutica e a posologia do trilostano manipulado e do trilostano comercializado (Vetoryl®) em cães com hiperadrenocorticismo espontâneo;
- Comparar a média das concentrações séricas do cortisol pós ACTH ao longo do tratamento entre os animais tratados com o trilostano manipulado e com o trilostano comercializado (Vetoryl®) em cães com hiperadrenocorticismo espontâneo;
- Avaliar se existe uma correlação negativa entre a dose da medicação e o peso corpóreo do animal;

3. Materiais e Métodos

O presente estudo trata-se de um estudo clínico não controlado e retrospectivo, que incluiu 26 cães com diagnóstico de HAC espontâneo (de origem hipofisária e adrenocortical), provenientes do Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro e do Serviço de Endocrinologia de cães e gatos da NAYA Especialidades.

Os casos de HAC atendidos em ambos os serviços no período de 2015 a 2016, que estavam fazendo o uso correto do trilostano, foram selecionados para participar desse projeto, respeitando os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão: cães com diagnóstico de HAC espontâneo, que tenham sido submetidos ao tratamento exclusivo com trilostano desde o início, com dose inicial entre 0,5 a 1 mg/kg, obrigatoriamente a cada 12 horas.

Critérios de exclusão: cães que tenham recebido outra forma de tratamento para o HAC, como por exemplo o mitotano, em qualquer fase do tratamento; cães que tenham sido tratados com corticoide tópico ou sistêmico no período do estudo.

Este estudo comparou duas apresentações distintas de trilostano no tratamento do HAC espontâneo, sendo o grupo 1 composto por animais tratados com o trilostano manipulado (proveniente da farmácia Drogavet¹) e o grupo 2 composto por animais tratados com o produto comercial (Vetoryl^{®2}), que quando necessário foi remanipulado em cápsulas de menor concentração de acordo com a necessidade do animal, sempre na mesma farmácia (Drogavet ou Fórmula Médica³).

Os cães que receberam tratamento com trilostano manipulado (Grupo 1) foram provenientes da rotina do Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro (n = 5/10, 50%) e do Serviço de Endocrinologia de cães e gatos da NAYA Especialidades (n=5 /10, 50%). Já os animais tratados com Vetoryl[®] (Grupo 2) foram, na sua totalidade (n = 16), provenientes do Serviço de Endocrinologia de cães e gatos da NAYA Especialidades, devido a facilidade do público em questão em adquirir o produto comercial Vetoryl[®], que apresenta custo superior ao produto manipulado.

Todos os resultados relacionados ao grupo 1 composto por 10 animais tratados com o trilostano manipulado foram obtidos a partir do projeto de Iniciação Científica

¹Farmácia Drogavet situada na Av. Pacaembu, 981, Perdizes, São Paulo.

²Vetoryl[®] 10, 30, 60 e 120 mg, frasco com 30 cápsulas, Arnolds (produto veterinário).

³Farmácia Fórmula Médica situada na Av. Moema, 678, Moema - São Paulo.

concluída em 2015, intitulado: “*Avaliação da eficácia terapêutica e posologia do trilostano manipulado em cães com hiperadrenocorticismo espontâneo*” desenvolvido pela aluna Marina Ferreira da Silva Reis, sob orientação da professora Viviani De Marco, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santo Amaro (CEP-UNISA), parecer nº 17/2014.

Já os dados e resultados pertinentes ao grupo 2 foram coletados pela aluna Sabrina Dias Mazzo na clínica Naya Especialidades. Este estudo faz parte de seu projeto de pesquisa, nível iniciação científica, ainda em andamento.

O diagnóstico do HAC foi obtido através da anamnese, exame físico, alterações em exames laboratoriais, tais como ALT, FA, triglicérides, colesterol, glicose, exame de urina 1 e testes hormonais (teste de supressão com dexametasona e /ou teste de estimulação com ACTH). Também foi realizada ultrassonografia abdominal de todos os animais para investigação de adrenomegalia bilateral ou presença de massas adrenais. Os cães com diagnóstico positivo apresentaram pelo menos um sintoma clínico e uma alteração bioquímica compatível com HAC, e um dos testes hormonais mencionados acima positivos, isto é, cortisol pós ACTH superior ou igual a 20 µg/dL e cortisol pós-dexametasona superior ou igual a 1,0 µg/dL (de acordo com o Consenso de diagnóstico do HAC elaborado durante o ACVIM 2012 e publicado por Behrend et al. em 2013¹²)

O tratamento do HAC de ambos os grupos (1 e 2) se deu a base de trilostano na dose de 0,5 a 1 mg/kg/BID, na dependência do quadro clínico ou da presença de outras doenças sistêmicas associadas que exigiram doses menores inicialmente para evitar efeitos colaterais, como doença renal crônica ou discopatia importante. Vale dizer que este protocolo já é utilizado na nossa prática clínica, o que possibilitou um estudo retrospectivo.

Os cães foram monitorados a cada 30 ou 60 dias através de exame clínico completo e mensuração do cortisol pós-ACTH. Foi utilizado o teste de estimulação com ACTH como teste hormonal padrão para monitorar a terapia do HAC conforme indica a literatura, devendo ser o teste iniciado 3 a 4 horas após a administração do Trilostano.¹³ A dose final de trilostano condizente com bom controle hormonal levada em consideração em nosso projeto foi aquela que o animal estava recebendo quando o cortisol pós-ACTH esteve pela primeira vez entre 2,5 e 5,5 µg/dL. Quando a concentração de cortisol era superior a 5,5 µg/dL, a dose do trilostano era aumentada em 25 a 50% e quando a mesma estava abaixo de 2,5 µg/dL a dose era

reduzida nas mesmas proporções. A concentração sérica de cortisol pós-ACTH considerada ideal para um animal em tratamento é de 2 a 5,0 µg/dL, no entanto, se clinicamente o animal estiver bem, o valor de 7,5 também é aceitável.²²

Os exames bioquímicos dos animais do Grupo 2 foram realizados no Laboratório PLAB da Naya Especialidades⁴ e a determinação de cortisol dos Grupos 1 e 2 foi realizada no laboratório PROVET⁵. As metodologias empregadas foram as seguintes:

- ALT ou TGP = método cinético UV-IFCC, Aparelho Bio Plus 200
- Fosfatase alcalina = método cinético Bowers e Mc Comb modificado, Aparelho Bio Plus 200
- Triglicerídeos = método colorimétrico, Kit labtest, Aparelho Bio Plus 200
- Colesterol = método colorimétrico, Kit labtest, Aparelho Bio Plus 200
- Glicose = método GOD-Trinder, Aparelho Bio Plus 200
- Cortisol – Metodologia: Radioimunoensaio - Kit Cortisol Coat-a-Count da empresa MP Biomedical, previamente validado para a espécie canina, Equipamento Wizard da Perkin Elmer.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade de Santo Amaro (CEUA-UNISA), parecer nº 03/2016.

Os resultados foram analisados através do programa computacional Statistical Analysis System (SAS Institute² Inc., 1985), sendo anteriormente verificada a normalidade dos resíduos pelo Teste de SHAPIRO-WILK (PROC UNIVARIATE) e a homogeneidade das variâncias comparadas pelo Teste QUI QUADRADO (Comando SPEC do PROC GLM). Os dados foram submetidos à análise de variância (PROC GLM), onde se avaliou o efeito do tratamento sobre a dose e sobre a concentração sérica de cortisol, sendo, em seguida, utilizado o teste de comparação de médias TUKEY. Foi realizado também a análise de regressão linear e quadrática para avaliar o efeito da dose sobre a concentração de cortisol e análise de correlação para avaliar a relação existente entre a dose e o peso vivo do animal dentro de cada tratamento. Foi adotado o nível de significância de 5% para todas as análises realizadas.

⁴ Naya Especialidades, Rua Conde de Porto Alegre 1761, Campo Belo, São Paulo.

⁵ Proveta Unidade Aratás, Av. Aratás, nº 1009, Moema, São Paulo.

4. RESULTADOS

Foram incluídos no total 26 cães com HAC espontâneo neste estudo, distribuídos em dois grupos que receberam tratamento com trilostano manipulado (Grupo 1) e trilostano comercial, Vetoryl® (Grupo 2).

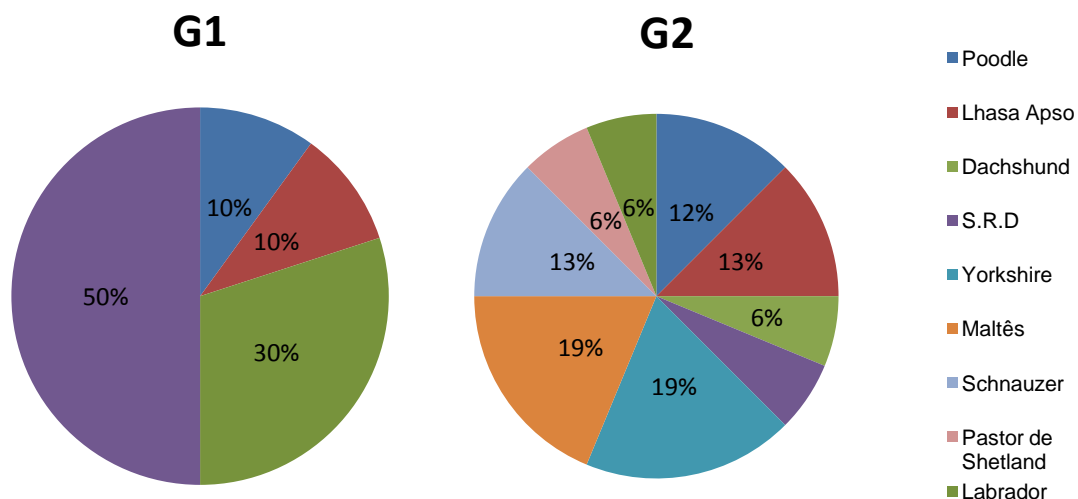
O Grupo 1 (proveniente do estudo realizado pela Marina Ferreira e Profa Viviani de Marco) foi composto por 10 animais, sendo um macho e nove fêmeas, com idade média de $11,5 \pm 2,82$ anos, peso médio de $12,21 \pm 6,6$ kg).

O Grupo 2 foi composto por 16 cães, sendo dois machos e 14 fêmeas, com idade média de $9,12 \pm 2,27$ anos, peso médio de $7,85 \pm 9,91$ kg. Ambos os grupos receberam diagnóstico correto de HAC.

A distribuição racial do grupo 1 compreendeu as seguintes raças: Poodle (n= 1/10; 10%), Lhasa Apso (n= 1/10; 10%), Dachshund (n= 3/10; 30%), e cinco animais sem raça definida (S.R.D) (n= 5/10; 50%).

No grupo 2, a distribuição racial compreendeu as raças: Yorkshire (n= 3/16; 19%), Maltês (n= 3/16; 19%), Lhasa Apso (n= 2/16; 13%), Schnauzer (n= 2/16; 13%), Poodle (n= 2/16; 12%), Dachshund (n= 1/16; 6%), Pastor de Shetland (n= 1/16; 6%), Labrador (n= 1/16; 6%), e um animal sem raça definida (S.R.D) (n= 1/16; 6%), Gráfico 1.

Gráfico 1 - Distribuição racial dos 26 cães com HAC espontâneo, separados em grupo 1 (G1) e grupo 2 (G2) (São Paulo/2015-16)



Fonte: O autor (2016)

Os dados referentes à idade, raça, sexo, peso e teste hormonal do diagnóstico de ambos os grupos estão dispostos na Tabela 1 (Grupo 1) e Tabela 2 (Grupo 2)

Tabela 1 – Dados referentes à idade, sexo, raça, peso e teste hormonal do diagnóstico dos dez animais com HAC espontâneo tratados com trilostano manipulado, Grupo 1 (São Paulo/2015-16) lembrar de alterar na lista de tabelas

Animal	Idade (Anos)	Raça	Sexo	Peso (kg)	Cortisol pós dexametasona (µg/dL)	Cortisol pós ACTH (µg/dL)
1	11	S.R.D.	Fêmea	13,8	2,73	
2	8	S.R.D .	Fêmea	14,7		28,11
3	11	S.R.D .	Fêmea	12,8		21,93
4	7	Lhasa Apso	Fêmea	8	3,79	
5	11	Dachshund	Fêmea	8,1		24,64
6	14	Poodle	Fêmea	6,4	3,19	
7	15	S.R.D .	Fêmea	28,5		23,58
8	13	Dachshund	Fêmea	6,9		55,42
9	13	Dachshund	Macho	8,1		36,91
10	8	S.R.D.	Fêmea	14,3	7,8	
Média	11,1	-	-	12,16	4,37	31,76
Desvio Padrão	2,72	-	-	6,6	2,32	12,75
Referência	-	-	-	-	< 1,0 µg/dL	6 – 17 µg/dL

Fonte: Dados obtidos a partir do projeto de iniciação Científica “Avaliação da eficácia terapêutica e posologia do trilostano manipulado em cães com hiperadrenocorticismos espontâneo” da aluna Marina Ferreira da Silva Reis.

Tabela 2 – Dados referentes à idade, sexo, raça, peso e teste hormonal do diagnóstico dos dezesseis animais com HAC espontâneo tratados com Vetoryl® , Grupo 2 (São Paulo/2015-16)

Animal	Idade (Anos)	Raça	Sexo	Peso (kg)	Cortisol pós dexametasona µg/dL	Cortisol pós ACTH µg/dL
1	11	Poodle	Fêmea	5,7	2,77	
2	10	Yorkshire	Macho	6,3		21,38
3	10	Dachshund	Fêmea	9,7	3,04	35,08
4	8	Yorkshire	Fêmea	6,3		30,60
5	11	Poodle	Macho	9	1,86	
6	9	Yorkshire	Fêmea	4,2		20,79
7	9	Maltês	Fêmea	5,2		20,40
8	5	Schnauzer	Fêmea	7,8		25,67
9	7	SRD	Fêmea	15,3	2,76	
10	11	Lhasa Apso	Fêmea	10,9	8,41	18,51
11	4	Pastor de Shetland	Fêmea	11,6		26,19
12	9	Lhasa Apso	Fêmea	8	2,65	18,06
13	13	Labrador	Fêmea	37	1,58	25,84
14	10	Maltês	Fêmea	3,5		52,68
15	10	Schnauzer	Fêmea	11,3		27,60
16	9	Maltês	Fêmea	6,9	4,75	21,33
Média	9,12	-	-	9,91	3,47	26,47
Desvio Padrão	2,2	-	-	7,85	2,2	9,29
Referência	-	-	-	-	< 1,0 µg/dL	6 – 17 µg/dL

Fonte: O autor (2016)

No grupo 1, dos 10 cães com HAC espontâneo, 9 (90%) apresentavam HAC de origem hipofisária e apenas um (10%) de origem adrenal. O diagnóstico foi baseado no teste de supressão com dexametasona em 4 animais (n= 4/10; 40%), sendo o valor médio de cortisol 8 horas após a aplicação de dexametasona de $4,37 \pm 2,32$ µg/dL (VR < 1,0 µg/dL) e nos 60% restantes o diagnóstico foi estabelecido através do teste de estimulação com ACTH, sendo o valor médio de cortisol 1 hora após aplicação do ACTH de $31,76 \pm 12,75$ µg/dL (VR= 6 – 17 µg/dL). Alguns animais realizaram apenas a coleta do cortisol pós ACTH sem a amostra basal devido a limitações financeiras (n= 2/10; 20%), enquanto outros (n= 8/10; 80%) realizaram o teste completo, com amostra basal e pós ACTH.

No grupo 2, dos 16 cães com HAC espontâneo, 13 (81,25%) apresentavam HAC de origem hipofisária e três (18,75%) de origem adrenal. O diagnóstico foi baseado no teste de supressão com dexametasona em 3 animais (n= 3/16; 18,75%), sendo o valor médio de cortisol 8 horas após a aplicação de dexametasona de $3,47$ µg/dL (VR < 1,0 µg/dL), em 8 animais (50%) o diagnóstico foi estabelecido através do teste de estimulação com ACTH, sendo o valor médio de cortisol 1 hora após aplicação do ACTH de $26,47$ µg/dL (VR= 6 – 17 µg/dL). Em cinco animais (31,25%), foi necessário a realização dos dois testes para o diagnóstico. Devido a limitações financeiras, alguns animais (n= 3/16; 18,75%), realizaram apenas a coleta do cortisol pós ACTH sem a amostra basal, enquanto outros realizaram o teste completo, com amostra basal e pós ACTH.

Os animais do Grupo 1 foram tratados exclusivamente com o trilostano manipulado em cápsula, sendo sua administração a cada 12 horas. A média da dose inicial empregada nos 10 cães foi $0,88 \pm 0,19$ mg/kg/BID e a média de dose final foi $1,41 \pm 0,5$ mg/kg/BID. A dose considerada “final” foi aquela utilizada no momento em que o cortisol pós ACTH permaneceu entre 2,5 e 5,5 µg/dL pela primeira vez após instituição da terapia (Tabela 3).

No Grupo 2, os animais foram tratados exclusivamente com o Vetoryl[®], remanipulando em cápsula a medicação comercializada conforme a dose prescrita. A média da dose inicial empregada nos 16 cães foi $0,88 \pm 0,18$ mg/kg/BID e a média

de dose final foi $1,08 \pm 0,33$ mg/kg/BID. A dose considerada “final” seguiu o mesmo critério dos animais do Grupo1 (Tabela 4).

Tabela 3 – Dados referentes à dose inicial e final do trilostano, tempo para se obter o controle hormonal e os respectivos níveis sanguíneos de cortisol pós-ACTH dos dez animais com HAC espontâneo tratados com trilostano manipulado, Grupo 1

Animal	Peso (kg)	Trilostano (Dose inicial mg/kg/BID)	Trilostano (Dose final mg/kg/BID)	Tempo para obter controle hormonal (meses)	Cortisol pós ACTH ($\mu\text{g/dL}$)
1	13,8	0,6	1,4	5	5,29
2	14,7	1	2,5	5	3,52
3	12,8	0,7	1	2	2,96
4	8	1	1	1	4,55
5	8,1	1	1,3	2	3,54
6	6,4	1	1,5	3	4
7	28,5	0,5	0,6	3	4,27
8	6,9	1	1,6	6	4,3
9	8,1	1	1,7	7	4,54
10	14,3	1	1,5	4	4,2
Média	12,16	0,88	1,41	4	4,11
Desvio Padrão	6,6	0,19	0,5	1,93	0,65
Referência	-	-	-	-	2,5 - 5,5

Fonte: O autor (2016)

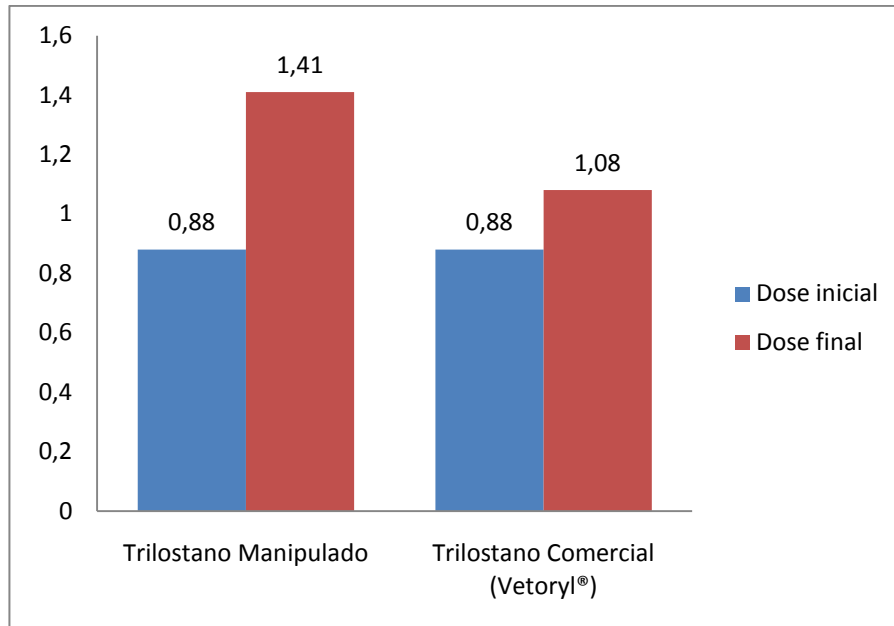
Tabela 4 – Dados referentes à dose inicial e final do trilostano, tempo para se obter o controle hormonal e os respectivos níveis sanguíneos de cortisol pós-ACTH dos 16 animais com HAC espontâneo tratados com Vetoryl®, Grupo 2

Animal	Peso (kg)	Dose inicial (mg/kg/BID)	Dose final (mg/kg/BID)	Tempo para obter controle hormonal (meses)	Cortisol pós ACTH ($\mu\text{g/dL}$)
1	5,7	1	1,66	5	5,09
2	6,3	1,1	1,4	3	3,72
3	9,7	0,72	0,82	3	3,06
4	6,3	1	1,5	5	3,94
5	9	1	1,26	6	3,7
6	4,2	0,9	1,3	3	4,52
7	5,2	0,76	0,76	2	5,3
8	7,8	1,08	1,08	2	5,45
9	15,3	0,98	1,2	5	3,89
10	10,9	1	1	4	4,72
11	11,6	0,86	1,3	3	3,36
12	8	1	1,09	5	2,66
13	37	0,48	0,48	2	3,78
14	3,5	0,85	1,14	3	3,67
15	11,3	0,53	0,53	1	4,78
16	6,9	0,86	0,86	1	4,41
Média	9,91	0,88	1,08	3,3	4,12
Desvio Padrão	7,85	0,18	0,33	1,5	0,8
Referência	-	-	-	-	2,5 - 5,5

Fonte: O autor (2016)

A comparação da dose inicial e da dose considerada final entre o trilostano manipulado e o Vetoryl[®] está representada no gráfico 2.

Gráfico 2 - Comparação da dose inicial e final entre o trilostano manipulado e o Vetoryl[®]



Fonte: O autor (2016)

Estatisticamente, a dose média necessária para se obter o controle hormonal, isto é, cortisol pós ACTH < 5,5, foi superior no grupo 1 (trilostano manipulado, dose média de 1,44 mg/dL) do que no grupo 2 (Vetoryl®, dose média 1,08 mg/dL), $p = 0,05$.

No entanto, tanto o trilostano manipulado quanto o Vetoryl®, independente das suas doses empregadas, foram capazes de reduzir os valores médios de cortisol ao longo do tratamento ($p = 0,1355$).

A monitorização terapêutica proposta aos tutores dos animais foi através de retornos mensais para a realização de anamnese e exame físico (para avaliação de sintomas associados ao hipercortisolismo e eventuais efeitos colaterais), e teste de estimulação com ACTH para adequado ajuste da dose, além de outros exames bioquímicos quando necessário. Entretanto, nem todos os tutores respeitaram essa periodicidade para realização dos exames.

O tempo médio necessário para os animais alcançarem níveis de cortisol pós ACTH entre 2,5 e 5,5 $\mu\text{g/dL}$ foi de 4 meses $\pm 1,93$ DP (Mediana: 4 meses, range: 1 a 7 meses) para aqueles tratados com o produto manipulado e de 3,3 meses $\pm 1,53$ DP (Mediana: 3 meses, range: 1 a 6 meses) para aqueles tratados com o produto comercial.

Observou-se correlação negativa entre a dose empregada de Vetoryl e o peso do animal, ou seja, quanto maior o peso do animal, menor a dose de trilostano em 50,33% dos casos ($R = -0,5033$, $p = 0,0033$)

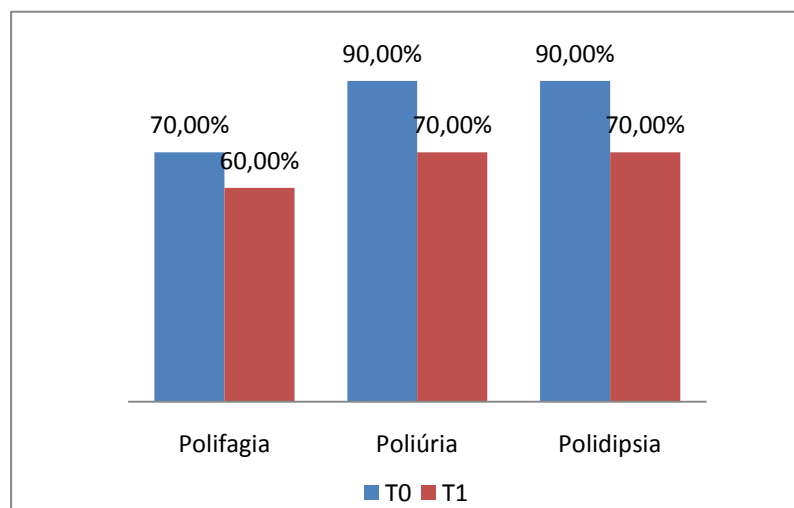
No Grupo 1, dos dez animais, cinco (50%) apresentavam peso inferior ou igual a 10 kg (Variação: mínima 6,4 e máxima 8,1) e a dose média de trilostano utilizada foi de $1,42 \pm 0,27$ mg/kg/BID. Os outros cinco animais apresentavam peso maior que 10 kg (Variação: mínima 12,8 e máxima 28,5) e a dose média de trilostano foi similar, $1,4 \pm 0,71$ mg/kg/BID.

No Grupo 2, dos dezesseis animais, onze (68,75%) apresentavam peso inferior a 10 kg (Variação: mínima 3,5 e máxima 9,7) e a dose média de trilostano utilizada foi de $1,17 \pm 0,28$ mg/kg/BID. Os outros cinco animais (31,25%) apresentavam peso maior que 10 kg (Variação: mínima 10,9 e máxima 37) e a dose média de trilostano foi similar, $0,9 \pm 0,37$ mg/kg/BID.

A sintomatologia clínica relacionada ao hipercortisolismo como polifagia (PF), poliúria (PU) e polidipsia (PD) foi avaliada e comparada antes do tratamento (T0) e após controle hormonal (T1). Dessa forma, no Grupo 1, a PF estava presente em 7 animais ($n = 7/10$; 70%) em T0 e em 6 animais ($n = 6/10$; 60%) em T1; 9 animais ($n = 9/10$; 90%) apresentaram PU e PD em T0 e sete ($n = 7/10$; 70%) em T1 (gráfico).

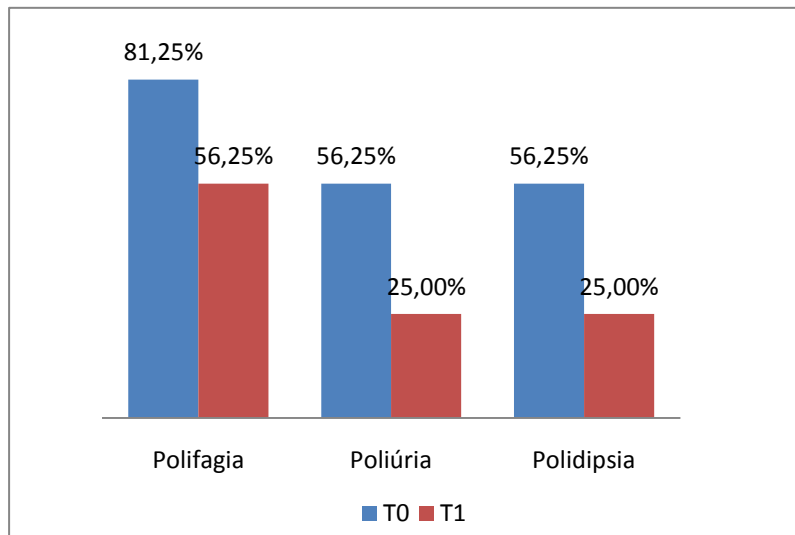
No Grupo 2 a PF estava presente em treze animais ($n = 13/16$; 81,25%) em T0 e em nove animais ($n = 9/16$; 56,25%) em T1; nove animais ($n = 9/16$; 56,25%) apresentaram PU e PD em T0 e quatro ($n = 4/16$; 25%) em T1 (gráfico).

Gráfico 3 – Frequência da sintomatologia clínica típica do HAC no Grupo 1 antes do tratamento (T0) e durante a terapia com o trilostano, após obtenção de controle hormonal (T1)



Fonte: O autor (2016)

Gráfico 4 – Frequência da sintomatologia clínica típica do HAC no Grupo 2 antes do tratamento (T0) e durante a terapia com o trilostano, após obtenção de controle hormonal (T1)



Fonte: O autor (2016)

5. DISCUSSÃO

Cães com HAC hipófise dependente ou adrenal dependente são comumente tratados com o trilostano. Essa medicação administrada com a dose e frequência adequadas pode controlar a sintomatologia clínica e as alterações bioquímicas típicas do hipercortisolismo. Além disso, após o início do tratamento com trilostano, é esperado que os animais respondam de forma satisfatória com aumento da sobrevida.²⁰

Foi constatado no presente estudo que tanto o trilostano manipulado quanto o Vetoryl remanipulado em farmácias de manipulação de confiança e conceituadas da cidade de São Paulo foram eficazes em reduzir as concentrações de cortisol sérico ao longo do tratamento. No entanto, a dose média utilizada do trilostano manipulado (1,41 mg/kg) foi superior à dose do Vetoryl® (1,08 mg/kg). Isso pode ser explicado pelas diferenças de características de solubilidade de ambas as formas farmacêuticas.

Um estudo realizando a avaliação farmacêutica do trilostano manipulado em relação ao licenciado (Vetoryl), mostrou que no total, 38% dos lotes avaliados do produto manipulado ficaram abaixo dos critérios de controle de qualidade do conteúdo. A indicação no rótulo sobre a percentagem média do princípio ativo para cada lote do trilostano manipulado variou de 39% a 152,6% enquanto o produto original (e o remanipulado a partir do original) variou de 96,1 a 99,6% (média de 97,7%). Assim, a remanipulação do produto licenciado (Vetoryl®) por farmacêutico treinado não afeta a solubilidade e as características do produto, permitindo o alcance da dose alvo ideal, excedendo os critérios de aceitação para a solubilidade. Porém 20% dos lotes do produto manipulado falharam em atingir estes critérios, indicando uma solubilidade menor do produto manipulado em relação ao produto original (e do remanipulado a partir do original).¹⁸

Mas vale lembrar que essa interpretação depende não só da matéria prima obtida (trilostano) como também do controle de qualidade da farmácia e execução do processo de manipulação. Em nosso estudo, tivemos o diferencial de que o trilostano manipulado foi obtido sempre da mesma farmácia, a qual é uma das mais renomadas na área da veterinária, com elevado controle de qualidade, e processado sempre pela mesma equipe farmacêutica e sempre na mesma apresentação (cápsulas).

Em ambos os grupos, o valor da dose média final de trilostano foi inferior aquela recomendada pela bula do fabricante, porém similar aos resultados de estudo mais recentes que defendem doses mais baixas e frequência de administração a cada 12 horas.¹³⁻¹⁴ Feldman (2011) utilizou doses iniciais de trilostano que variaram entre 0,21 a 1,1 mg a cada 12 horas e observou que 51% dos casos apresentaram resposta terapêutica satisfatória, sem a necessidade de ajustes na dose.

A administração da medicação a cada 12 horas nos 26 cães incluídos nesse estudo se mostrou efetiva, e é sabido que o efeito supressor do trilostano sobre o cortisol é inferior a 20 horas,³ e sua duração de ação é menor do que 16 a 20 horas,¹⁹ contrariando a indicação da bula da medicação, onde é preconizada a administração a cada 24 horas. Segundo Cho et al. (2013),¹⁴ a administração do trilostano a cada 12 horas, com baixas doses se mostra eficaz e causa poucos efeitos adversos, já que a ocorrência dos mesmos são dose-dependente.

Foi observado uma diferença no tempo necessário para que esses animais obtivessem o controle hormonal (cortisol pós ACTH entre 2,5 e 5,5), sendo esse tempo médio de 4 meses para o trilostano manipulado e de 3 meses para o Vetoryl. Embora a orientação de repetição dos testes de estimulação com ACTH e retornos ao hospital sejam sempre em torno de 30 a 60 dias para os ajustes necessários na dose da medicação, nem todos os tutores retornam com essa periodicidade, por questões financeiras principalmente devido ao custo dos exames laboratoriais. Dessa forma, alguns animais podem ter demorado mais tempo para ter os níveis de cortisol controlados. Esse fato dificultou a análise do comportamento do cortisol sérico ao longo do tratamento e, por este motivo, analisamos apenas os valores médios de cortisol sérico antes e após o tratamento, os quais foram significativamente diferentes para ambos os grupos (1 e 2).

Mesmo diante de um bom controle hormonal os principais sintomas clínicos como polifagia (PF), poliúria (PU) e polidipsia (PD) ainda estavam presentes em alguns animais. Porém, a redução da sintomatologia foi mais evidenciada nos animais que foram tratados com o produto comercial, sendo 56,25% dos animais apresentando polifagia e 25% apresentando poliúria e polidipsia com o Vetoryl®, já com o manipulado, 60% apresentavam polifagia e 70% poliúria e polidipsia.

Esses sintomas ocorrem frequentemente associados à hipercortisolemia. A PF ocorre por um efeito direto dos glicocorticoides, a PU ocorre devido a um aumento na taxa de filtração glomerular, inibição ou até mesmo inativação do hormônio antidiurético (ADH), e inibição da ação do ADH sobre os túbulos renais e a PD secundária a PU.³ Teoricamente, espera-se que animais com controle hormonal satisfatório durante a terapia com trilostano apresentem resolução dos sintomas clínicos, mas não foi isso o que observamos na maioria dos casos. Segundo Feldman (2011),¹³ a maioria dos cães necessitam da administração mais do que uma vez ao dia do trilostano para ter a resolução dos sintomas clínicos, alguns até mesmo três vezes ao dia. Alguns animais precisam atingir valores de cortisol pós-ACTH < 2,0 µg/dL para que os sintomas desapareçam, porém valores de cortisol muito baixos podem ser perigosos para o desenvolvimento de hipoadrenocorticismos e, por este motivo, muitas vezes é preferível que o animal permaneça com um pouco de PU, PD ou PF.

Apesar da baixa casuística e de poucos cães de médio a grande porte, observou-se correlação negativa entre a dose empregada de Vetoryl e o peso do animal, ou seja, quanto maior o peso, menor a dose em 50,33% dos casos ($R = -0,5033$, $p = 0,0033$), corroborando os achados de FELDMAN & KASS (2012)¹⁷ que sugeriram uma possível correlação negativa entre a dose de trilostano empregada e o peso corpóreo do animal, embora ele não tenha verificado uma diferença estatística.

Uma das limitações do presente estudo foi que, por se tratar de um estudo retrospectivo e não controlado, o coeficiente de variação de dose do trilostano foi amplo, de 51,43% e a periodicidade dos retornos e realização dos testes de estimulação com ACTH controles foram inconstantes, variando de 1 mes a 4 meses. Estudos clínicos controlados, com doses similares empregadas entre ambas as formas farmacêuticas de trilostano desde o início e testes realizados com a mesma periodicidade são necessários para garantir uma melhor comparação entre o trilostano manipulado e o Vetoryl®.

6. CONCLUSÃO

Tanto o trilostano manipulado quanto o Vetoryl[®] foram eficazes em controlar o hipercortisolismo, no entanto, esse controle hormonal foi obtido com uma dose inferior e com menor tempo com o Vetoryl[®] em comparação ao produto manipulado. A dose do trilostano se correlacionou negativamente com o peso, sugerindo uma tendência para o emprego de doses menores em cães maiores.

REFERÊNCIAS

1. Feldman EC, Nelson RW. Canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004.
2. De Bruin C, Meij BP, Kooistra HS, Hanson JM, Lamberts SW, Hofland LJ. Cushing's disease in dogs and humans. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:140-3.
3. Herrtage ME. Hiperadrenocorticismo canino. In: Mooney CT, Peterson ME, editors. Manual de endocrinologia canina e felina. 3^a ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 181-206.
4. Peterson ME. Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clin Tech Small Anim Pract.*, v. 22, n. 1, 2007, p. 2-11.
5. Galac S et al. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: A case report. *The Veterinary Journal.* v. 177, 2008, p. 141-143.
6. Nelson RW; Couto CG. Manual de Medicina Interna de Pequenos Animais. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010, p. 812- 838.
7. Rijnberk A; Kooistra HS. Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text. 2. ed. Hannover: Schlutersche; 2010, p. 93- 154.
8. Singh PK; Bunch HN. Adrenal incidentaloma: evaluation and management. *Journal Clinical Pathology, Wolverhampton,* v. 61, 208, p. 1168-1173.
9. Galac S et al. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Journal Domestic animal endocrinology.* v. 28, 2005, p. 338- 348.
10. Kooistra HS; Galac S. Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. *Vet Clin Small Anim,* v. 40, 2010, p 259-267.
11. Gilor C, Graves TK. Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome. *Topics in Companion animal Medicine,* v. 26, n. 2, 2011.
12. Behrend EN et al. Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small animal). *J. Vet. Intern Med.,* v. 27, n. 6, 2013, p. 1292-1304.
13. Feldman EC. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *Journal of american veterinary medical association,* v.238, n.11, 2011, p.1441-1445.

14. Cho KD et al. Efficacy of low-and high-dose trilostane treatment in dogs (<5kg) with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Vet. Intern Med.* v. 27, 2013, p.91-98.
15. Ramsey IK. Trilostane in dogs. *Vet Clin Anim.* v.40, p. 269-283, 2010.
16. Vetoryl® / Trilostane: 10, 30, 60 e 120 mg, frasco com 30 cápsulas, Arnolds. Overland Park, KS: Dechra Veterinary Products; 2014, bula de remédio.
17. Feldman EC, Kass PH. Trilostane dose versus body weight in the treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J. Vet. Intern Med.* v.26, 2012, p. 1078-1080.
18. Cook AK, Nieuwoudt CD, Longhofer SL. Pharmaceutical Evaluation of Compounded Trilostane Products. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 2012 Vol. 48, No. 4, pp. 228-233
19. Reine, N N. Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: mitotane versus trilostane. *Small Animal Practice*, St. Louis, n. 22, 2007, p. 18-25.
20. Bonadio, CM, et al. Comparison of Adrenocorticotrophic Hormone Stimulation Test Results Started 2 versus 4 Hours after Trilostane Administration in Dogs with Naturally Occurring Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 28, n. 4, 2014, p. 1239-1243.
21. Feldman EC, Nelson RW. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 4rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2015.