III Congresso On-line Nacional de Clínica Veterinária de Pequenos Animais

HIPOADRENOCORTICISMO EM CÃES

FERNANDA CACIOLATO BARBOSA; TAÍS ARAÚJO DE OLIVEIRA; ANNA FLÁVIA VALERI; LETÍCIA LORANDA GRANADA DE SOUZA; LIVIA CASSIANO SANCEVINI

RESUMO

A doença de Addison, mais conhecida como hipoadrenocorticismo é uma endocrinopatia incomum em cães, e mais rara ainda em gatos. Ela pode ser descrita basicamente como uma disfunção da glândula adrenal que causa uma deficiência na secreção de glicocorticoides, tendo a causa primária em 96% dos diagnósticos, que é a destruição do córtex adrenal ,e em 4% dos diagnósticos são de causa secundária, sendo pela produção insuficiente do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise. As raças com maior predisposição para o desenvolvimento de hipoadrenocorticismo são Basset Hound, Bearded Collie, Cairn Terrier, Cocker Spaniel, Dogue Alemão, German Shortair, Leonberg, Rottweiler, São Bernardo, Springer Spaniel, apresentando como sinais clínicos anorexia, êmese, perda de peso, depressão, fraqueza, diarreia, tremores, poliúria, polidipsia e dor abdominal. Os pacientes comumente apresentam anemia normocítica normocrômica não regenerativa, por se tratar de uma doença crônica, com presença ou não de eosinofilia e/ou linfocitose. Na ultrassonografia abdominal pode ter a detecção de atrofia adrenal, detecção de megaesôfago em alguns pacientes, micro cárdia por diminuição de perfusão tecidual e na radiografia é possível identificar sinais de hipovolemia como estreitamento da veia cava e artéria pulmonar, que apesar de pouco comuns, associados com outros achados, podem direcionar o diagnóstico. Entretanto, o único teste confirmatório para o hipoadrenocorticismo é o teste de estímulo de ACTH. Ele tem por função estimular a produção máxima de cortisol pelas adrenais, detectando a falta de resposta a esse estímulo em pacientes com hipoadrenocorticismo. O prognóstico da doença de Addison é bom com suplementação adequada e supervisionada de glicocorticóides e mineralocorticóides.

Palavras-chave: Endocrinopatia; adrenal; hormônio; glândula; células.

1 INTRODUÇÃO

As glândulas adrenais nos mamíferos possuem duas porções independentes, diferentes em sua morfologia, funcionalidade e em sua função embriológica, sendo elas o córtex e a medula adrenais (GRECO; STABENFELDT, 2012). No córtex adrenal há três zonas: glomerulosa, responsável pela secreção de mineralocorticoides, aldosterona e desoxicorticosterona (GRECO; STABENFELDT, 2012), na qual a função da aldosterona é regular o sódio e potássio no organismo, desempenhando um papel fundamental na manutenção da pressão sanguínea (COSTA et al., 2016).

DOI: 10.51161/clinvet2023/19722

A zona fasciculada compreende 80% do córtex renal, sendo responsável pela secreção de glicocorticoides (GRECO; STABENFELDT, 2012). O principal glicocorticoide é o cortisol, em mamiferos a corticosterona é produzida em baixa quantidade. O cortisol, é capaz de inibir a utilização da glicose pelas células, impedindo com que ocorra a interação com o hipotálamo e dessa forma interferindo no centro da fome e saciedade, além disso, estimula o armazenamento de glicogênio, causando hiperglicemia. Também gera aumento do catabolismo proteico, estimulando elevação do nitrogênio urinário, e aumento de aminoácidos séricos com maior degradação dos mesmos, elevando a concentração de ureia plasmática. No metabolismo dos lipídeos, o cortisol estimula a lipólise, facilitando a ação dos hormônios ativadores da lipase como glucagon, adrenalina e GH (CARDOSO, 2020; FELDMAN et al., 2015).

Sobre as céluas sanguíneas, os glicocorticoides em geral induzem uma neutrofilia madura e monocitose, descrita na maioria das espécies animais, sendo o resultado de diversos fatores como diminuição da migração de neutrófilos do sangue para os tecidos e para o pool marginal e aumento da liberação pela medula óssea segundo González e Silva (2003). No trato gastrointestinal gera aumento de secreção de ácido clorídrico, pepsina e tripsina pancreática, diminui a secreção de muco, favorecendo o desenvolvimento de úlceras gastroduodenais, apresentam efeito de reabsorção da matriz óssea e a diminuição de absorção de cálcio a nível intestinal e o aumento da excreção renal de cálcio e fósforo. (GONZÁLES; SILVA, 2003). Por fim, segundo Greco e Stabenfeldt (2012), a última zona é a reticulada que representa 5% do córtex renal e secreta hormônios sexuais.

A medula adrenal secreta catecolaminas a partir da tirosina. A principal catecolamina sintetizada pela medula adrenal é a adrenalina. As ações primárias das catecolaminas são exercidas sobre o metabolismo, especialmente efeitos que aumentam a concentração de glicose, portanto, os principais fatores que estimulam a secreção de catecolaminas são hipoglicemia e condições que produzem estresse. (CUNNINGHAM, 2004).

O hipoadrenocorticismo primário, também chamado de síndrome de Addison, é uma endocrinopatia decorrente da deficiência de secreção de glicocorticoides, mais especificamente cortisol e aldosterona, respectivamente. Ele pode ser classificado em hipoadrenocorticismo primário, subdividido em clássico ou atípico, ou classificada como secundário. Conseguinte, baseado nas informações, o presente trabalho tem como esclarer sobre a encrinopatia incomum na clínica médica, que é o hipoadrenocorticismo em cães.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão foi ditada após a pesquisa nos bancos de dados *sciELO*, *PubMed* e Sanar Saúde. Foram selecionados quarenta artigos, porém cinco deles foram excluídos do estudo por não conter todas as informações precisas. O ponto de referência para a escrita ocorreu ao perceber o quanto essa endocrinopatia incomum é de difícil diagnóstico em cães, já que os sinais clínicos são inespecíficos, assemelhando-se a outras doenças mais corriqueiras da clínica médica. As palavras-chaves utilizadas foram “endocrinopatia”, “adrenal”, “hormônio” e “glândula”.

A atual revisão foi iniciada no ano de 2020 na Univerdidade das Faculdades Integradas de Ourinhos (Unifio), durante três anos que se passaram não houve nenhum diagnóstico de hipoadrenocorticismo no hospital veterinário da Unifio, validando que a patologia é realmente incomum na clínica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

DOI: 10.51161/clinvet2023/19722

O hipoadrenocorticismo primário clássico ocorre por pouca excreção de glicocorticoide e mineralocorticoide pela destruição ou atrofia das três camadas do córtex da adrenal por causa imunomediada (VARGAS, 2015). Esta destruição imunomediada pode estar relacionada à síndrome poliglandular autoimune, envolvendo outros distúrbios endócrinos simultâneos, como hipotireoidismo e *diabetes mellitus*, (VARGAS, 2015), outros fatores seriam tumores, doenças fungicas e causas iatrogenicas como adrenalectomia e tratamentos prolongados com mitotano ou trilostano (CHURCH, 2004; DE MORAIS; BACH; DIBARTOLA, 2008).

No hipoadrenocorticosmo primário, a ausência da aldosterona gera um defict na conservação renal de sódio e cloreto e na excreção de potassio, podendo ocasionar de maneira progressiva: hipercalemia, hiponatremia e hipocloremia, esse deficiência na retenção do sódio pode evoluir e chegar ao ponto de causar hipovolemia, hipotensao, redução do débito cardiaco e perfusão renal e diminuição da filtração glomerular gerando azotemia pré-renal (SILVA et al. 2011).

A diminuição do cortisol pode estar relacionada com a diminuição da pressão sanguinea, com perda do volume intravascular e aumento da permeabilodade vascular, além de hipoglicemia resultante da dimuição da gliconeogênese. Em complemento, a hipocortisolemia pode por sua vez, potencializar ulcerações e hemorragias da mucosa gastrointestinal. (GAYDOS; DECLUE, 2008)

Segundo Klein e Peterson (2010), a causa mais comum de hipoadrenocorticismo secundário é pela produção insuficiente do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, pois a falta dele leva à atrofia severa da zona fasciculada adrenal e da zona reticular, mas mantém a zona glomerular intacta, portanto a produção de mineralocorticoides não é alterada. Apenas 4% dos casos de hipoadrenocorticismo são de origem secundária (KELCH 1996; BOAG; CATCHPOLE, 2014).

Outras causas menos comuns também podem desenvolver o hipoadrenocorticismo secundário, tais como traumatismo cerebral grave, neoplasias e a hipofisectomia, gerando uma atrofia do córtex adrenal por deficiência de estímulo. Dessa maneira, há redução na síntese de glicocorticoide, mas não há diminuição de aldosterona, já que essa produção e secreção é controlada pelo sistema angiotensina (FELDMAN et al., 2015).

Essa endocrinopatia é rara tanto em cães quanto em gatos, há indícios de que as fêmeas caninas são mais afetadas, entretanto não possui nenhum embasamento cientifico que comprove o motivo dessa prevalência; os cães que apresentam o hipoadrenocorticismo em sua maioria são jovens, com idade média de 4 a 6 anos e o fator causador da doença é de ordem espontânea e cães mais velhos por causas iatrogênicas (VARGAS, 2015). Outro fato interessante é que cães que apresentam a deficiência de glicocorticoides são tardiamente diagnosticados, quando comparados aos cães que apresentam a deficiência de mineralocorticoide e glicocorticoide conjuntamente (NELSON; COUTO, 2006).

Como abordado anteriormente, a doença possui baixos niveis de incidencia, correspondendo a 0,36% a 0,5% dos casos na rotina clínica (MENDES, 2013). Segundo Rodrigues, (2020), as raças com maior predisposição para o desenvolvimento de hipoadrenocorticismo são Basset Hound, Bearded Collie, Cão de Água Português, Cairn Terrier, Caniche gigante, Cocker Spaniel, Dogue Alemão, German Shortair, Leonberg, Rottweiler, São Bernardo, Springer Spaniel. O cão de Água Português, o Caniche Gigante, o Bearded Collie para além de pertencerem ao grupo de raças com maior predisposição para o desenvolvimento de hipoadrenocorticismo, já foram alvo de mais estudos e já é conhecido que nestes é hereditário (RODRIGUES, 2020).

Dentre as raças com menor diagnóstico a doença de Addison está Boxer, Chihuahua, Dálmata, Golden Retriever, Lhasa Apso, Pitbull, Spitz anão, Schnauzer, Shetland Sheepdog, Shih Tzu, Yorkshire Terrier (RODRIGUES, 2020). Assim sendo, as manifestações do

DOI: 10.51161/clinvet2023/19722

hipoadrenocorticismo podem ser bastante distintas, sendo que os sinais clínicos apresentados tanto podem ser insidiosos e mais prolongados no tempo, como apresentar um caráter mais agudo (MOONEY 2007; GALAC et al., 2010).

Por apresentarem sintomas de desidratação, poliúria, polidipsia e alterações gastrointestinais, esses pacientes são confundidos com doentes renais, animais com doenças do trato gastrointestinal ou ainda infecciosas. Essas manifestações podem se apresentar episódicas, o que confunde o diagnóstico. Entre as alterações encontradas estão fraqueza, letargia, bradicardia, em algumas vezes dor abdominal, êmese e diarreia. Habitualmente esses sinais são responsivos à fluidoterapia e recidivam em dias ou semanas. (THOMPSON et al., 2007).

Num estudo comparativo que envolveu 53 animais com hipoadrenocorticismpo (HA) e 110 animais saudáveis (sem HA), Seth et al. 2011, concluíram que a pressão arterial sistólica (PAS) era mais baixa nos animais com HA. A pressão arterial sistólica média dos animais com HA era 90 mmHg, variando entre 40mmHg e 150mmHg, enquanto que nos animais sem HA a pressão arterial sistólica média era de 140mmHg, variando entre 50mmHg e 210mmHg. A presença de bradicardia nos animais com HA é associada à hipercalemia (HESS, 2017).

Não há sinais clínicos patognomónicos de HA, no entanto o fato destes aumentarem ou diminuírem de intensidade, agravarem em episódios de estress, e responderem positivamente a tratamentos de suporte, aumenta o grau de suspeita de HA. (MOONEY 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2015).

Em resumo animais com suspeita de hipoadrenocorticismo podem apresentar os seguintes sinais: Anorexia, vômitos, perda de peso, depressão, fraqueza, diarreia, tremores, poliúria e polidipsia; em casos de deficiência conjunta de mineralocorticoide e glicocorticoide, os sinais tentem a ser mais evidentes e até mesmo mais graves (ETTINGER; FELDMAN, 2010)

O diagnóstico do hipoadrenocorticismo é a união de achados clínicos (exame físico completo, anamnese), achados laboratoriais (hemograma e bioquímica sérica), exames de imagem e eletrocardiograma; sendo o diagnóstico definido pelo teste de estimulação com o hormônio adenocorticotrópico – ACTH. (PARRY, 2013)

Na anamnese os animais podem apresentar história de depressão, letargia, perda de peso, vômito, diarreia, fraqueza muscular grave, tremores e poliúria e polidipsia (NELSON; COUTO, 2006; GRECO, 2007; KLEIN; PETERSON, 2010). Nos pacientes com doença de Addison, que cursa com uma produção ineficiente de aldosterona, ocorre uma perda de água e sódio e reabsorção de potássio e hidrogênio o que pode justificar a síndrome poliuria/polidipisia compensatória que estes animais possuem. (MELIÁN; PETERSON, 1996)

Por consequência da desidratação e má perfusão renal, cães portadores do hipoadrenocorticismo podem apresentar azotemia pré-renal. Através da urinálise, podemos diferenciar o paciente renal crônico com o paciente com crise de Addison por meio da avaliação da densidade urinária. Esta deve estar aumentada, acima de 1,030 nos pacientes com hipoadrenocorticismo, diferente dos pacientes com alterações renais que geralmente estão com isostenúria ou hipostenúria (VARGAS, 2015). Alterações hidroeletroliticas também podem aparecer, a relação de sódio/potasssio nesses casos é menor que 27:1 (BORIN CRIVELLENTI, 2015)

Animais com síndrome de Addison podem apresentar hipoglicemia secundária a redução de gliconeogênese e glicogenólise hepática, hipoalbuminemia secundária a perdas gastrointestinais e má absorção, além de hipocolesterolemia, por prejuízo da absorção intestinal de gordura e aumento de atividade de enzimas hepáticas, provocadas por lesão hepática por má perfusão tecidual ou ainda alterações imunomediadas (FELDMAN et al., 2015). Outras alterações bioquímicas significativas e clássicas são hiponatremia somada a

DOI: 10.51161/clinvet2023/19722

hiperpotassemia causaram redução na relação sódio e potássio, valores diminuídos são fortemente indicativos para diagnóstico. (BOYSEN, 2008).

Os pacientes comumente apresentam anemia normocítica normocrômica não regenerativa, por se tratar de uma doença crônica, embora casos graves de desidratação a anemia possam ser subestimados. Há a ausência de leucograma de estresse (essas alterações são provocadas pelo aumento da libertação de cortisol pelas glândulas adrenais, o que está comprometido nos animais com hipoadrenocorticismo), e pode ser encontrado eosinofilia e/ou linfocitose (FELDMAN et al, 2015).

Quanto aos exames de imagem, na ultrassonografia abdominal pode ter a detecção de atrofia adrenal, detecção de megaesôfago em alguns pacientes, microcardia por diminuição de perfusão tecidual (GRECO; STANBENFELDT, 2012).

Na radiografia é possível identificar sinais de hipovolemia como estreitamento da veia cava e artéria pulmonar, que apesar de pouco comuns, associados com outros achados, podem direcionar o diagnóstico. (MELIÁN; PETERSON, 1996; GRECO, 2007; VARGAS, 2015). Alguns cães podem ainda apresentar microhepatia na radiografia abdominal (MELIÁN et al., 1999).

O eletrocardiograma pode identificar arritmias graves relacionada à hiperpotassemia (Feldman et al, 2015), ou seja, aumento da amplitude da onta T e diminuição da amplitude da onda P, encurtamento do intervalo QT e aumento do intervalo PR (VARGAS, 2015)

O único teste confirmatório para o hipoadrenocorticismo é o teste de estímulo do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Ele tem por função estimular a produção máxima de cortisol pelas adrenais, detectando a falta de resposta a esse estímulo em pacientes com hipoadrenocorticismo. Para o teste, o cortisol basal deve ser mensurado e em seguida é administrado um ACTH sintético, na dose de 5 mg/kg, por via intravenosa. Após uma hora da administração é mensurado o cortisol pós ACTH. Caso o paciente esteja internado, o teste não contraindica a fluidoterapia. (CARDOSO, 2020).

Nos pacientes críticos, a aplicação de dexametasona não inviabiliza o teste, porém outros glicocorticoides podem interferir no resultado do exame, se utilizados em até menos de 72 horas do teste. Vale ressaltar que o uso crônico de glicocorticoides inibirá o eixo hipotálamo-hipófise, provocando um resultado falso positivo, resultando para hipoadrenocorticismo iatrogênico (CARDOSO, 2020; VARGAS, 2015).

Através do teste de estimulação não é possível realizar diferenciação entre hipoadrenocorticismo primário e secundário, já que em ambos há redução nos níveis de cortisol (CARDOSO, 2020).

4 CONCLUSÃO

De acordo com a revisão de literatura apresentada acima, o hipoadrenocorticismo é o resultado da produção adrenal deficiente de mineralocorticóide e/ou glicocorticoide, sendo comum de origem primária. O diagnóstico é fechado após o resultado teste de estímulo do hormônio adrenocorticotrófico, na qual os cães afetados podem apresentar níveis de cortisol baixos e ocorre uma pequena resposta à administração de ACTH. O prognóstico depende do estágio que a doença foi diagnosticada, sendo como principal dever manter a qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

BOAG, A. M.; CATCHPOLE, B. A review of the genetics of hypoadrenocorticism. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 29, n. 4, p. 96-101, 2014.

DOI: 10.51161/clinvet2023/19722

BORIN-CRIVELLENTI, S. Endocrinologia. In: CRIVELLENTI, L.Z.; BORINCRIVELLENTI, S. **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**. 2. ed. MedVet: São Paulo, 2015.

BOYSEN, S. R. Fluid and eletrolyte therapy in endocrine disorders: Diabetes mellitus and hipoadrenocorticism. **Veterinary Cinics Small Animal Practice**. v.38, n.3, p. 699-717, 2008.

CARDOSO, C. M. **Endocrinologia e Metabologia**. In: CARDOSO, C. M. Clínica Médica de Pequenos animais. Ed. Salvador, BA: Editora SANAR Ltda, 2020 p.349-354.

COSTA, G. M.; ARAUJO, S. L.; JUNIOR, F. A. F. X.; LIMA, A. R.; ARAÚJO, D. V.; EVANGELISTA, J. S. A. M. A clinical and diagnostic approach of a dog with hyperadrenocorticism and hypothyroidismo related: Case report. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v.10, n.4, 2016. Disponível em: http://www.higieneanimal.ufc.br/seer/index.php/higieneanimal/article/view/370.

CUNNINGHAM, J. G. **Tratado de fisiologia veterinária.** 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 454p, 2004.

CHURCH, D.B. Canine hypoadrenocorticism. In: MOONEY, C.T., PETERSON, M.E. **Manual of Canine and Feline Endocrinology**, 3. Ed. BSAVA: Dorset, 2004.

DE MORAIS, H. A.; BACH, J. F.; DIBARTOLA, S. P. Metabolic acid-base disorders in the critical care unit. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, n. 3, p. 559-574, 2008.

ETTINGER, S. J; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7ª ed. V. 2; Missouri: Saunders Elsevier, p. 1562- 1576, 2010.

FELDMAN E.C.; NELSON R.W.; REUSCH C.E.; SCOTT-MONCRIEFF, J.C.R., BEHREND, E. N. **Canine and Feline endocrinology**. 4 ed.Missouri: Elsevier Saunders; 2015.

GALAC S., REUSCH, C.E., KOOISTRA, H.S., RIJNBERK, A. Adrenals. In: RIJNBERK A, KOOISTRA, H.S, editors. **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats.** 2. Ed. Hannover (DE): Schlütersche. p. 93–154. 2010.

GAYDOS, C. A.; DECLUE, A. Actualização sobre o hipoadrenocorticismo.**Veterinary Medicine**, v.5, p. 30- 43, 2008.

GRECO D.; STABENFELDT GH. **Endocrine glands and their function**. In: Klein BG. Cunningham's Textbook of veterinary physiology. 5ªed. Missouri: Elsevier; p. 381-389, 2012.

GONZÁLEZ, F.H.D; SILVA S.C. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. 3 Ed. Porto Alegre: UFRGS, p. 535, 2003.

HESS, R.S. Hypoadrenocorticism. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors**. Text Book of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and the cat.** 8th Editio. St. Louis, Elsevier. p. 4423–4305. 2017

KELCH, W. J. Canine Hypoadrenocorticism (Canine Addison's Disease): **History, Contemporary Diagnosis by Practicing Veterinarians, and Epidemiology.** 1996.

KLEIN, S.C.; PETERSON, M.E. Canine hypoadrenocorticism: Part II.**Canadian Veterinary Journal.**, v. 51, p. 179-184, 2010.

MELIAN, C.; PETERSON, M. E. Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. **Journal of small animal practice**, v. 37, n. 6, p. 268- 275, 1996.

MENDES, M. S. M. R. **Insuficiência adrenal em cães: estudo retrospectivo de 6 casos clínicos**. 2013. 84 p. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa., Lisboa, 2013. Disponível em: http://hdl.handle.net/10400.5/5873.

MOONEY, C.T. Addison's disease (Hypoadrenocorticism) in dogs. **Eur J Companion Anim Pract.** v. 17, p.167–172, 2007.

NELSON, R.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. Ed., Elsevier Brasil, 2006.

PARRY, N. M. A. Diagnoses of hypoadrenocirticism in dogs.**Companion Animal**, v. 18, p. 42-46, 2013.

RODRIGUES, P.T. **Apresentação clínica do hipoadrenocorticismo canino: Estudo retrospectivo.** Dissertação (Mestrado)- Universidade de Lisboa, Lisboa, p.24-28, 2020.

SILVA, V. C. L. et al. Canine hipoadrenocorticism. **Medicina Veterinária (Brasil)**, v. 5, n. 2, p. 23-28, 2011.

SETH M.; DROBATZ K.J.; CHURCH D.B.; HESS R.S. White Blood Cell Count and the Sodium to Potassium Ratio to Screen for Hypoadrenocorticism in Dogs. **Journal Vet Int.**, 52 Med. p1351–1356. 2011.

SCOTT-MONCRIEFFF, J. C. Hypoadrenocorticism. In: E. C. FELDMAN; R. W. NELSON; C. E. REUSCH & J. C. SCOTT-MONCRIEFF (Eds.), **Canine and feline endocrinology.** St. Louis: USA: Elsevier, 2015

THOMPSON, A.L.; SCOTT-MONCRIEFF, J.C.; ANDERSON, J. D. **Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases,** 1985-2005). J Am Vet Med Assoc. 2007.

VARGAS, A.M. Hipoadrenocorticismo. In: Jericó MM, Andrade JPN, Kogika MM. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Capítulo 189. Rio de Janeiro: Roca; 2015.

DOI: 10.51161/clinvet2023/19722