



HIPOADRENOCORTICISMO CANINO: REVISÃO DE LITERATURA

DÉBORA RODRIGUES PEREIRA; GRAZIELA BARIONI; HÉVILA DUTRA BARBOSA DE CERQUEIRA

RESUMO

O hipoadrenocorticismismo é uma doença endócrina pouco frequente em cães causada pela produção insuficiente de glicocorticoides e/ou mineralocorticoides pelo córtex das glândulas adrenais. De acordo com a etiologia, pode ser classificado em hipoadrenocorticismismo primário ou secundário, sendo a forma primária, decorrente de destruição imunomediada das adrenais, de maior ocorrência. O hipoadrenocorticismismo apresenta sinais clínicos inespecíficos, o que muitas vezes dificulta o diagnóstico, sendo facilmente confundido com outras doenças. Pode cursar com quadro crônico mais brando, ou apresentar-se de forma aguda com hipovolemia, hipoglicemia e choque, os quais podem evoluir para óbito. O diagnóstico deve ser feito com base no histórico, sinais clínicos e achados laboratoriais, podendo estar presentes alterações clássicas como hiponatremia, hipocalcemia e azotemia. O diagnóstico confirmatório é determinado a partir de testes endócrinos, dentre os quais o teste de estimulação com ACTH é o método de eleição. O tratamento do quadro agudo é feito com base na fluidoterapia e suplementação de glicocorticoides. É necessário tratamento de manutenção contínuo, com reposição glicocorticoide e mineralocorticoide, utilizando-se medicações como a fludrocortisona, ou o pivalato de desoxicorticosterona, associados à prednisona. O prognóstico da doença é favorável, desde que o tratamento seja mantido corretamente.

Palavras-chave: Cortisol; Insuficiência adrenal; Endocrinologia; Mineralocorticoides; Pivalato de Desoxicorticosterona.

1 INTRODUÇÃO

O hipoadrenocorticismismo é uma endocrinopatia incomum relacionada à redução da função do córtex adrenal, com consequente deficiência na produção de glicocorticoides que pode estar, ou não, associada à deficiência de mineralocorticoides (ESVA, 2011; OLIVEIRA, 2015).

Como esta síndrome clínica apresenta sinais clínicos vagos e inespecíficos, muitas vezes é atribuída a doenças em outros sistemas, o que torna o diagnóstico mais complexo e faz com que a doença possivelmente passe despercebida na rotina de atendimento clínico veterinário (LANEM; SANDE, 2014).

Animais não diagnosticados ou sem adequada terapia podem evoluir para quadro emergencial e apresentar uma crise adrenal em decorrência da deficiência de glicocorticoide e/ou mineralocorticoide, que culmina em graves desequilíbrios eletrolíticos, hipovolemia e hipoglicemia, e pode levar o animal à óbito. Por isso é de extrema importância um rápido reconhecimento da doença e estabelecimento de tratamento intensivo para garantir a recuperação do paciente (BOYSEN, 2008; OLIVEIRA, 2015).

Dessa forma, objetiva-se com esta revisão abordar desde a sintomatologia até os testes

diagnósticos e novas possibilidades de tratamento do hipoadrenocorticismo, com a finalidade de auxiliar médicos veterinários no atendimento do paciente com insuficiência adrenocortical.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Essa revisão de literatura foi realizada a partir de buscas por artigos publicados nas línguas portuguesa e inglesa, na plataforma do Google Acadêmico. Além disso, foram utilizados livros de clínica médica de pequenos animais e, mais especificamente, de endocrinologia em pequenos animais.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O hipoadrenocorticismo pode ser classificado como primário ou secundário. A forma primária é a de maior ocorrência nos cães, sendo causada pela atrofia ou destruição bilateral do córtex da adrenal, geralmente por causa imunomediada, podendo levar apenas à deficiência de glicocorticoides, ou, como ocorre na maior parte dos casos, à falha na produção dos glicocorticoides e mineralocorticoides. O hipoadrenocorticismo secundário, de ocorrência rara nos cães, é decorrente da deficiência de produção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela glândula hipófise, levando apenas à deficiência de glicocorticoides (ESVE, 2021; OLIVEIRA, 2015; SCOTT-MONCHIEFF, 2015).

O cortisol, principal glicocorticoide, participa de forma crucial na manutenção da homeostase corporal, de forma que sua deficiência resulta em diversas alterações, como hipotensão, hipoglicemia, anorexia, vômitos, perda de peso, diarreia, incapacidade de manutenção da integridade endotelial e maior susceptibilidade ao estresse. Por sua vez, a falha na produção de aldosterona, principal mineralocorticoide, provoca importantes alterações eletrolíticas, sendo elas hiponatremia, hipocloremia, hipercalemia, hiperfosfatemia, além da acidose metabólica. A perda de sódio e cloreto tem como consequência a perda de água, a qual culmina em hipovolemia, hipotensão e diminuição da taxa de filtração glomerular (LANEM; SANDE, 2014; SCOTT-MONCHIEFF, 2015).

3.1 Apresentação clínica

O aparecimento dos sinais clínicos nos cães está relacionado à destruição de pelo menos 90% do córtex adrenal e, como este processo de destruição é gradual e progressivo, em alguns casos é possível verificar uma deficiência parcial na secreção dos hormônios, o que muitas vezes leva ao aparecimento de sintomatologia apenas em momentos de estresse, como cirurgias ou viagens. Com o avanço da doença não é necessário um evento gatilho para desencadear a crise (OLIVEIRA, 2015).

A gravidade das manifestações clínicas e a progressão da doença é muito variável entre os pacientes. Frequentemente há sinais inespecíficos como letargia, fraqueza, anorexia, perda de peso, vômito e diarreia, com episódios de agravamento seguidos de períodos de melhora, e, comumente, observa-se melhora desse quadro após realização de terapia de suporte inespecífica, com uso de fluidoterapia e administração de glicocorticoides. Outros sinais que podem estar presentes são tremores, dor abdominal, poliúria, polidipsia, melena e hematêmese (CHURCH, 2015; KLEIN; PETERSON, 2010; SCHOFIELD, *et al.*, 2020).

Contudo, quando também há deficiência importante de mineralocorticoides ocorre agravamento do quadro, que pode culminar em colapso agudo. Assim, podem ser detectados durante o exame físico severa desidratação, aumento do tempo de preenchimento capilar, pulso fraco, hipotensão, hipotermia, bradicardia e arritmias, ou seja, sinais de choque hipovolêmico que caracterizam a crise adrenal, anteriormente denominada crise Addisoniana (CHURCH,

2015; ESVE, 2021; OLIVEIRA, 2015).

3.2 Alterações laboratoriais

Algumas alterações nos exames laboratoriais são indicativas do hipoadrenocorticismo. No exame hematológico é comum a presença de anemia normocítica normocrômica (não regenerativa), relacionada à supressão da medula óssea pelo hipocortisolismo e à doença crônica. Outra anormalidade muito encontrada é a ausência de leucograma de estresse (linfopenia, eosinopenia, neutrofilia), que normalmente é esperado em uma doença sistêmica (CHURCH, 2015; LANEM; SANDE, 2014).

No hipoadrenocorticismo primário há também importantes alterações eletrolíticas, sendo detectadas hiponatremia e hipercalemia, devido à deficiência de aldosterona. Frente a isso, a razão sódio-potássio (Na:K), que em cães hígidos pode variar entre 27:1 e 40:1, geralmente se encontra abaixo do valor de referência de 27:1, sendo um parâmetro muito utilizado para prosseguir com o diagnóstico e tratamento (CHURCH, 2015; SCOTT-MONCHIEFF, 2015).

Embora a hiponatremia e hipercalemia associadas sejam fortes indicativos do hipoadrenocorticismo, deve-se levar em conta outros diagnósticos diferenciais, como insuficiência renal aguda, doença renal crônica severa com oligúria e anúria, obstrução uretral, insuficiência hepática, doenças gastrointestinais graves, insuficiência cardíaca congestiva e cetoacidose diabética (KLEIN; PETERSON, 2010; LANEM; SANDE, 2014).

Outras anormalidades que podem ser detectadas no perfil bioquímico são azotemia, hiperfosfatemia, acidose metabólica, aumento de enzimas hepáticas, hipoalbuminemia e, com menor frequência, hipoglicemia e hipercalcemia. A ocorrência de azotemia é secundária à desidratação causada pela perda de água associada à maior excreção renal de sódio, o que provoca menor perfusão dos rins e redução da taxa de filtração glomerular. Comumente há redução da densidade urinária, mesmo diante da desidratação, o que é causado pela perda do gradiente de concentração da medula renal devido à hiponatremia, que compromete a capacidade de concentração urinária (KLEIN; PETERSON, 2010; SCOTT-MONCHIEFF, 2015). O mecanismo envolvido nas alterações bioquímicas presentes no hipoadrenocorticismo está descrito na figura 1.

Cabe ressaltar que concentrações séricas de eletrólitos dentro do intervalo de referência não excluem o diagnóstico de hipoadrenocorticismo, tendo em vista que alguns pacientes não evoluem para a deficiência de mineralocorticoide. Estudos demonstram que até 30% dos cães não apresentam as alterações clássicas de hiponatremia e hipercalemia (KLEIN; PETERSON, 2010; SCOTT-MONCHIEFF, 2015).

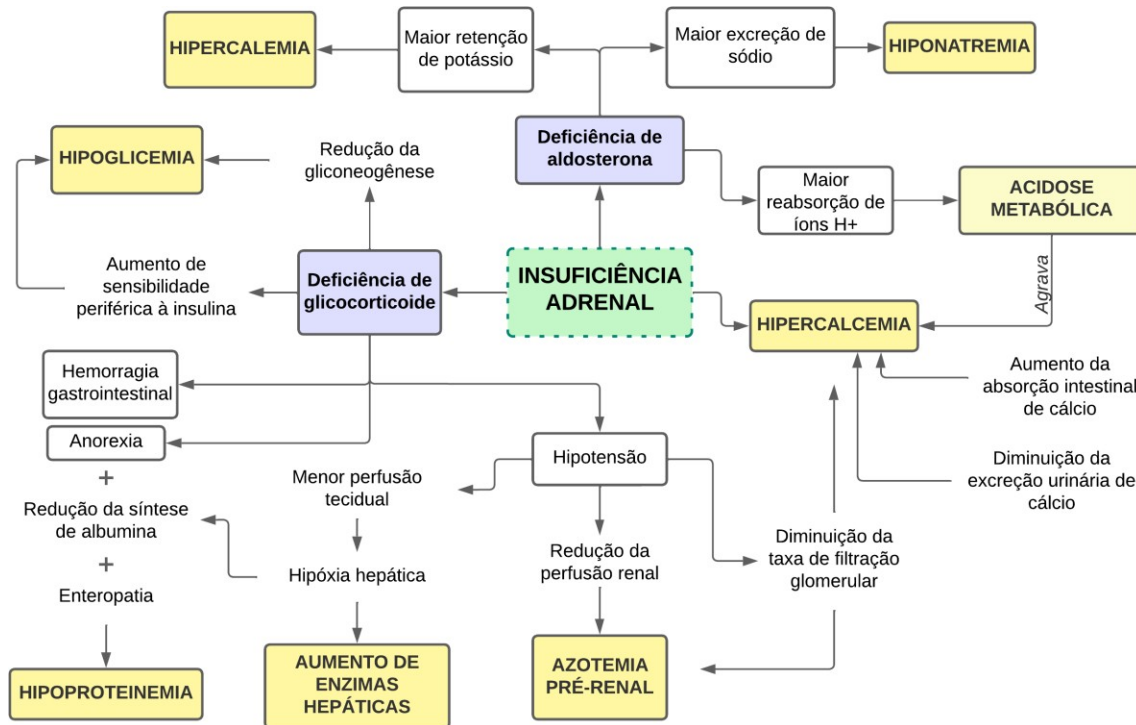
3.3 Diagnóstico confirmatório

Embora as alterações detectadas durante a anamnese, exame físico e exames laboratoriais de rotina sejam indicativas do hipoadrenocorticismo, o diagnóstico confirmatório só é possível a partir da realização de testes da função adrenal, sendo o teste de estimulação com ACTH o método de eleição para o diagnóstico. Esse teste avalia a capacidade de resposta da adrenal ao estímulo do ACTH a partir da produção do cortisol, de forma que cães com insuficiência adrenal normalmente apresentam valores de cortisol pré e pós-ACTH menores que o valor de referência de 2 µg/dL (LANEM; SANDE, 2014; OLIVEIRA, 2015).

Apesar de ser o teste “padrão-ouro”, a estimulação com ACTH não permite a diferenciação dos animais com hipoadrenocorticismo primário e secundário. Para essa diferenciação deve ser feita a mensuração da concentração plasmática endógena de ACTH. Na forma primária o ACTH encontra-se aumentado, tendo em vista que não há feedback negativo

do cortisol, enquanto no hipoadrenocorticismo secundário a concentração de ACTH estará abaixo do valor de referência, devido deficiência de produção pela hipófise (CHURCH, 2015; KLEIN; PETERSON, 2010).

Figura 1 – Fisiopatogenia das alterações bioquímicas em cães com hipoadrenocorticismo.



Fonte: autor

O cortisol basal é outro teste endócrino, o qual pode ser utilizado como teste de triagem para exclusão do hipoadrenocorticismo por ser mais acessível, barato e de fácil realização, sendo útil para descartar a doença nos casos em que não é possível fazer o teste de estimulação com ACTH por limitações financeiras do tutor (LANEM; SANDE, 2014).

3.4 Tratamento

O tratamento do hipoadrenocorticismo pode ocorrer em duas fases: terapia aguda, realizada nos quadros emergenciais, e tratamento crônico, com terapia de reposição glicocorticoide e/ou mineralocorticoide e monitorização periódica (LANEM; SANDE, 2014; OLIVEIRA, 2015).

Em um cão com sinais clínicos agudos compatíveis com o quadro de choque, a terapia deve ser estabelecida antes mesmo da definição do diagnóstico de forma definitiva. É essencial, portanto, que o animal seja imediatamente submetido à fluidoterapia, sendo a solução salina 0,9% a mais indicada, pois, além de corrigir a hiponatremia, evita a piora do quadro de hipercalcemia. Após a reposição inicial pode-se substituir o fluido por outra solução isotônica, como o ringer lactato. A fluidoterapia é extremamente importante pois corrige a hipovolemia, a hipotensão e ajuda a restaurar a perfusão renal, auxiliando na excreção renal do potássio, além de corrigir também a acidose metabólica (BOYSEN, 2008, CHURCH, 2015).

Nos casos de hipercalcemia severa não responsiva à fluidoterapia inicial, com alterações significativas no ECG, deve-se considerar a utilização de insulina via intravenosa seguida de solução de glicose 2,5% ou 5%, promovendo influxo de potássio para o meio intracelular. O gluconato de cálcio também pode ser administrado a fim de antagonizar os efeitos da

hipercalcemia no músculo cardíaco (BOYSEN, 2008; KLEIN; PETERSON, 2010).

É essencial também que a terapia de reposição de glicocorticoides seja realizada o mais rápido possível, utilizando-se a dexametasona como medicação de escolha, na dose de 0,1 a 2 mg/kg, a cada 24 horas (BOYSEN, 2008; LANEM; SANDE, 2014).

Ressalta-se que a terapia a ser estabelecida seguirá a clínica apresentada pelo animal, de forma que em alguns casos será necessário, por exemplo, a administração de glicose para correção de hipoglicemia. Além disso, é importante que seja feito monitoramento constante do paciente, com avaliação dos parâmetros e realização de novas mensurações de eletrólitos séricos, glicemia e hemogasometria (CHURCH, 2015; KLEIN; PETERSON, 2010; LANEM; SANDE, 2014).

Após recuperação do paciente e retorno à alimentação normal, a suplementação com mineralocorticoides e glicocorticoides por via oral deve ser estabelecida, sendo um tratamento crônico, de uso contínuo e que requer acompanhamento (CHURCH, 2015).

A medicação comumente usada para a reposição mineralocorticoide é o acetato de fludrocortisona, fornecido inicialmente na dose de 0,02mg/kg, por via oral, duas vezes ao dia, devendo ser realizado o ajuste gradativo da dose, de acordo com as concentrações séricas de sódio e potássio. Por ser um fármaco que possui atividade glicocorticoide intrínseca, geralmente não é necessária associação de terapia de reposição com glicocorticoides. Entretanto, a fludrocortisona pode levar ao desenvolvimento de efeitos colaterais como poliúria e polidipsia em alguns cães, além de ser observada resistência aos seus efeitos em alguns animais, mesmo com uso de doses elevadas. Nesses casos, sugere-se que seja feita a troca do suplemento mineralocorticoide para o pivalato de desoxicorticosterona (DOCP) injetável (BOYSEN, 2008; LATHAN; TYLER, 2005; OLIVEIRA, 2015).

O DOCP é a suplementação mineralocorticoide mais indicada atualmente. Pode ser administrado via intramuscular ou subcutânea e possui atividade mineralocorticoide de longa duração, sendo liberado lentamente. Recentemente, no Brasil, a apresentação comercial Zycortal®, que já era utilizada em outros países, foi autorizada, sendo importante possibilidade terapêutica. A dose inicial recomendada é de 2,2 mg/kg, com aplicações a cada 25 dias. A terapia com DOCP também requer monitorização constante das concentrações séricas de eletrólitos, para ajustes na dose e intervalo de administração a fim de se identificar a menor dosagem capaz de controlar os sinais clínicos (LATHAN; TYLER, 2005; OLIVEIRA, 2015; VINCENT *et al.*, 2021).

Por não apresentar atividade glicocorticoide, o DOCP deve ser administrado em associação à prednisona ou prednisolona, que são os glicocorticoides de escolha para a reposição, com dose inicial de 0,2 a 0,25 mg/kg/dia. Essa dose deve ser gradativamente reduzida a fim de se evitar efeitos colaterais decorrentes do hipercortisolismo (LATHAN; TYLER, 2005; SCOTT-MONCHIEFF, 2015).

Cabe ressaltar que a suplementação com mineralocorticoides é necessária em todos os casos de hipoadrenocorticismo primário que cursam com alterações eletrolíticas, não sendo utilizada no hipoadrenocorticismo eunatrêmico e eucalêmico (níveis de sódio e potássio normais), em que apenas a reposição de glicocorticoides é suficiente (KLEIN; PETERSON, 2010).

Após o tratamento da crise inicial, os cães normalmente apresentam excelente prognóstico, desde que se mantenha o tratamento com reposição glicocorticoide e mineralocorticoide pelo resto da vida. Assim, é de extrema importância que haja o comprometimento dos tutores no estabelecimento da terapia de forma contínua e que estes compreendam a importância da monitorização adequada, realizando os exames periodicamente (LANEM; SANDE, 2014; LATHAN; TYLER, 2005).

4 CONCLUSÃO

Apesar do hipoadrenocorticismo ser uma doença incomum em cães, é imprescindível incluí-lo nos diagnósticos diferenciais na prática clínica. Se faz necessária uma abordagem emergencial que garanta o suporte a vida bem como a escolha do teste diagnóstico assertivo. Novos testes, como a dosagem de ACTH endógeno, e a recente terapia de suplementação parenteral de mineralocorticoide com o pivalato de desoxicorticosterona, disponíveis hoje no Brasil, trazem novas possibilidades ao médico veterinário, conferindo melhor prognóstico e maior qualidade de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

BOYSEN, S. R. Fluid and Electrolyte Therapy in Endocrine Disorders: Diabetes Mellitus and Hypoadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. v. 38. p. 699-717, 2008.

CHURCH, D.B. Hipoadrenocorticismo em cães. In: MOONEY, C.T, PETERSON. M. E. **Manual de Endocrinologia em Cães e Gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 240-253.

EUROPEAN SOCIETY OF VETERINARY ENDOCRINOLOGY. Hypoadrenocorticism, 2021. Disponível em: <<https://www.esve.org/alive/search.aspx>>. Acesso em: 07 jun. 2022.

KLEIN, S. C.; PETERSON, M. E. Canine hypoadrenocorticism: Part I. **Canadian Veterinary Journal**, v. 51, p.63-69, 2010.

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

LANEN, K. V.; SANDE, A. Canine hypoadrenocorticism: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Topics in Companion Animal Medicine**. 2014.

LATHAN, P.; TYLER, J. Canine Hypoadrenocorticism: Diagnosis and Treatment, **Compendium**, 2005.

OLIVEIRA, R.S. Doenças da adrenal. In: NELSON R.W., COUTO C.G: **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 1503-1560.

SCHOFIELD, I. et al. Hypoadrenocorticism in dogs under UK primary veterinary care: frequency, clinical approaches and risk factors. **Journal of Small Animal Practice**, v. 62, n. 5, p. 343-350, 2021.

SCOTT-MONCHIEFF, J. C. Hypoadrenocorticism. In: FELDMAN, Edward C. *et al.* **Canine and feline endocrinology**. 4. Ed. Elsevier, 2015. p. 485-520.

VINCENT, A. M. *et al.* Low-dose desoxycorticosterone pivalate treatment of hypoadrenocorticism in dogs: A randomized controlled clinical trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 4, p. 1720-1728, 2021.