

HIPERADRENOCORTICISMO EM FELINOS: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

EMILY CRISTINA BIZAIA¹, CAMILA RIBEIRO¹, BRENNIA MARIA CYRINO NOGUEIRA GONÇALVES²

1 Discente do Curso de Medicina Veterinária – UNIFEOB, São João da Boa Vista/SP.

2 Docente do Curso de Medicina Veterinária – UNIFEOB, São João da Boa Vista/SP.

RESUMO: Mesmo sendo incomum em felinos, o hiperadrenocorticismo é uma afecção de importante conhecimento nesta espécie, já que apresenta um diagnóstico e tratamento desafiador. Os sinais clínicos mais comuns são poliúria, polidipsia, polifagia, atrofia cutânea, abdômen abaulado, alopecia bilateral simétrica, ganho de peso e atrofia muscular. Normalmente são os mesmos sintomas da diabetes mellitus ou da hiper fragilidade cutânea, já que o hiperadrenocorticismo pode estar relacionado a essas patologias. Nos exames laboratoriais são comuns o leucograma de estresse, hiperglicemia, glicosúria e hipercolesterolemia e também pode haver aumento de ALT e FA. Além dos exames laboratoriais, esta doença exige um diagnóstico mais específico, como os testes de supressão com dose baixa de dexametasona, de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico ou de supressão com alta dose de dexametasona e também a relação cortisol-creatinina. Para o tratamento, são indicados o uso de trilostano, cabergolina, radioterapia ou hipofisectomia para tumores hipofisários e a adrenalectomia unilateral ou bilateral. O objetivo deste trabalho consiste em realizar através de pesquisas bibliográficas, uma revisão da patologia hiperadrenocorticismo na espécie felina, de modo que se tenha uma compreensão mais aprofundada sobre ela, já que é menos comum, e assim, obter conhecimento a respeito do diagnóstico e formas de tratamento mais eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: cortisol, felino, glândula adrenal, hormônio.

INTRODUÇÃO

Nos felinos, o Hiperadrenocorticismo (HAC) também conhecido como Síndrome de Cushing, é uma enfermidade menos comum de se desenvolver, mas quando ocorre, o diagnóstico e o tratamento são grandes desafios e o prognóstico é pior do que em cães (RAMSEY; HERRTAGE, 2022). O excesso de cortisol crônico pode se apresentar como uma doença natural ou secundária à administração exógena de glicocorticoides (SCHNABEL; JERICÓ, 2023).

Normalmente, os primeiros sinais clínicos que aparecem são poliúria, polidipsia e polifagia, pois nos felinos, o HAC geralmente está relacionado com a Diabetes Mellitus (DM) e quando o animal já é diagnosticado, normalmente chega ao veterinário com a queixa de não regulação dos sinais clínicos (MANDARO et al., 2021). Uma outra manifestação clínica comum secundária ao HAC em felinos é a hiper fragilidade cutânea (HARDY et al., 2023).

Nos exames laboratoriais são comuns alterações como: leucograma de estresse (neutrofilia, linfopenia e eosinopenia), hiperglicemia, glicosúria e hipercolesterolemia e também pode haver aumento de ALT e FA. Como testes para diagnosticar o HAC em felinos, temos: a relação cortisol creatinina, o teste de supressão com dose baixa de dexametasona, o teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico e o teste de supressão com alta dose de dexametasona. Outros métodos diagnósticos incluem a radiografia, a ultrassonografia abdominal e a tomografia computadorizada (BOLAND; BARRS, 2017; SCHNABEL; JERICÓ, 2023; TEIXEIRA; CAVALCANTI, 2016). Como indicação de tratamento, é possível citar o uso de trilostano, a cabergolina, a radioterapia ou hipofisectomia para tumores hipofisários e a adrenalectomia unilateral ou bilateral (MICELI et al., 2021; HARDY et al., 2023; SCHNABEL; JERICÓ, 2023).

Portanto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão a respeito do hiperadrenocorticismo em felinos e assim, apontar os diagnósticos e tratamentos mais eficazes para a resolução da mesma.

REVISÃO DE LITERATURA

Fisiopatologia

Fisiologicamente, o hormônio liberador da corticotropina (CRH) produzido no hipotálamo estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na adeno-hipófise, e este é responsável por estimular a síntese do cortisol presente na glândula adrenal. Então, o cortisol faz um feedback

negativo ao hipotálamo para que haja diminuição da secreção de CRH e, conseqüentemente, diminui a produção de ACTH e de mais cortisol (MANDARO et al., 2021; SCHNABEL; JERICÓ, 2023). Nas células, os glicocorticoides têm a capacidade de se ligar aos seus receptores e serem levados ao meio intracelular, nisso estabelecem ligação com as proteínas transportadoras e chegam até o núcleo onde se ligam diretamente ao DNA em uma área que responde aos glicocorticoides, regulando a transcrição de alguns genes. Não se tem um estudo concreto, mas comparando com os cães, há hipóteses de que o gato não possui receptores suficientes para glicocorticoides, principalmente na pele e no fígado (SCHNABEL; JERICÓ, 2023).

A fisiopatologia do HAC felino se caracteriza por um distúrbio multissistêmico resultante da alta produção do hormônio cortisol pela região cortical da glândula adrenal (RAMSEY; HERRTAGE, 2022). O excesso de cortisol crônico pode se apresentar como uma doença natural ou secundária à administração exógena de glicocorticoides (SCHNABEL; JERICÓ, 2023). O HAC natural ou espontâneo é raro em gatos, mas quando ocorre, cerca de 80% dos gatos apresentam a forma hipófise dependente e os outros 20% apresentam a forma de tumor adrenocortical. A forma hipófise-dependente é caracterizada pela formação de um adenoma funcional na pars intermedia ou na pars distalis da adeno-hipófise que secreta de maneira elevada o hormônio ACTH (ECCO; LANGOHR, 2023; SCHNABEL; JERICÓ, 2023). Já a forma adrenocortical se caracteriza pela formação de um adenoma ou carcinoma no córtex da glândula adrenal, onde a secreção excessiva de hormônio glicocorticoide resulta na supressão de ACTH e atrofia do córtex da glândula adrenal contralateral (SCHNABEL; JERICÓ, 2023).

Manifestações clínicas

Os sinais clínicos mais comuns são: poliúria, polidipsia, polifagia, atrofia cutânea, abdômen abaulado e nos casos mais avançados podem apresentar alopecia bilateral simétrica, ganho de peso e atrofia muscular (SCHNABEL; JERICÓ, 2023).

Normalmente, os primeiros sinais clínicos que aparecem são poliúria, polidipsia e polifagia, pois nos felinos, o HAC geralmente está relacionado com a diabetes mellitus (DM), onde os glicocorticoides são capazes de aumentar a gliconeogênese e a glicogênese. Esse aumento da secreção de cortisol possui propriedade catabólica e antagonista a insulina trazendo grandes efeitos deletérios ao organismo. Quando o animal já é diagnosticado com a DM, normalmente o animal retorna ao veterinário com a queixa de não regulação dos sinais clínicos (MANDARO et al., 2021; ECCO; LANGOHR, 2023; SCHNABEL; JERICÓ, 2023). Ainda com relação a DM, alguns gatos podem apresentar andar plantígrado pela neuropatia diabética periférica, perda muscular e hipocalcemia, porém estes são menos comuns (BOLAND; BARRS, 2017).

Uma outra comum manifestação clínica secundária ao HAC em felinos é a hiper fragilidade cutânea. Na pele, ocorre uma inibição da síntese de colágeno derivada do excesso de cortisol e isso a torna fina, pouco elástica, com facilidade em gerar hematomas e traumas e também há o retardo na cicatrização (HARDY et al., 2023). Essa fragilidade da pele somado a supressão do sistema imune, regulação negativa dos mediadores pró inflamatórios, redução na proliferação de fibroblastos e queratinócitos, predisõem a infecções e sepse, conseqüentemente (SCHNABEL; JERICÓ, 2023). Além disso, também são observados hiperpigmentação, escoriações nas patas, pelos quebradiços, descamação, comedões, seborreia e abscessos recorrentes (BOLAND; BARRS, 2017; HARDY et al., 2023).

Pela estimulação do cortisol em excesso, enzimas lipolíticas aumentam significativamente, resultando em alta lipólise do tecido adiposo e redistribuição da gordura para o fígado e para a região abdominal. Desse modo, ocorre hepatomegalia e muita pressão sobre a musculatura enfraquecida, gerando o aspecto de abdômen pendular e distendido. Além disso, a elevação de cortisol ocasiona a elevação de concentração de lipídios e colesterol na corrente sanguínea (MANDARO et al., 2021; ECCO; LANGOHR, 2023).

Outras manifestações clínicas são: fraqueza com evolução para letargia e redução da força dos ligamentos e tendões devido ao catabolismo proteico (SCHNABEL; JERICÓ, 2023). As alterações menos comuns são: inapetência, êmese, diarreia, hipertensão sistêmica e alterações neurológicas que vão depender da formação de um macroadenoma hipofisário. Ainda nos gatos mais velhos, podem surgir doença renal crônica (DRC), pancreatite, doenças cardíacas, neoplasias e hipertireoidismo (BOLAND; BARRS, 2017).

Métodos diagnósticos

Nos exames laboratoriais são comuns alterações como: leucograma de estresse (neutrofilia,

linfopenia e eosinopenia), hiperglicemia, glicosúria e hipercolesterolemia e também pode haver aumento de ALT e FA (SCHNABEL; JERICÓ, 2023). Nos hepatócitos, há estímulo da enzima glicogênio sintetase que aumenta o armazenamento de glicogênio. Assim, há degeneração acentuada por glicogênio nos hepatócitos, o que pode ocasionar danos celulares e consequente liberação de enzimas, como a fosfatase alcalina (FA) e a alanina aminotransferase (ALT), indicadoras de degeneração e necrose hepática aguda (ECCO; LANGOHR, 2023).

Como teste de triagem inicial, a relação cortisol-creatinina é um auxílio muito importante para o diagnóstico. Ao coletar a urina, é importante evitar o estresse para que não haja alterações nos resultados obtidos, dando um falso-positivo. Se os resultados forem sugestivos de HAC, outros testes deverão ser realizados para confirmar o diagnóstico (BOLAND; BARRS, 2017; SCHNABEL; JERICÓ, 2023).

O teste de supressão com dose baixa de dexametasona, é um importante método diagnóstico e a dose utilizada nos gatos é 10 vezes maior que a dos cães. Nesse teste é avaliado a adequação da resposta fisiológica de feedback negativo à administração de glicocorticoide exógeno. Coleta-se uma amostra de sangue para determinar o cortisol basal e após 4 e 8 horas da aplicação da dexametasona na dose de 0,1 mg/kg, são coletadas outras amostras e observa-se os valores do cortisol estão acima do valor de referência (BOLAND; BARRS, 2017; SCHNABEL; JERICÓ, 2023).

Um outro método é o teste de estimulação com hormônio adrenocorticotrófico, onde é coletado o sangue para determinação dos níveis séricos de cortisol basal e depois é aplicado 125 µg de tetracosactida ou cosintropina, que são ACTH sintéticos. A recomendação é que seja aplicado via intravenosa pela maior e mais prolongada estimulação e após uma hora da administração, um novo sangue é coletado para mensurar o cortisol sérico, onde gatos saudáveis não apresentam o nível do cortisol acima do valor de referência (BOLAND; BARRS, 2017; SCHNABEL; JERICÓ, 2023).

É possível também associar os dois testes, onde primeiro também é coletado o nível sérico de cortisol basal, depois administra-se a dexametasona. Após 4 horas o sangue é coletado para dosagem do cortisol e imediatamente após a coleta, aplica-se o ACTH na dose de 125 µg via intravenosa e coleta-se uma amostra de sangue uma hora depois (SCHNABEL; JERICÓ, 2023).

Há também o teste de supressão com alta dose de dexametasona, sendo a dose de 1 mg/kg e também são feitas três coletas de sangue: antes da aplicação da dexametasona (amostra basal) e depois de 4 e 8 horas após a administração (TEIXEIRA; CAVALCANTI, 2016).

Outros métodos diagnósticos incluem a radiografia, onde é possível visualizar a presença de abdômen pendular, redução da musculatura lombar, distensão da bexiga e pela deposição de gordura no mesentério pode aparecer um contraste mais acentuado. E também a ultrassonografia onde visualiza-se o aparecimento de massa nas adrenais ou aumento da glândula adrenal (BOLAND; BARRS, 2017; TEIXEIRA; CAVALCANTI, 2016). Para macroadenomas hipofisários, o melhor método de diagnóstico é a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética (BOLAND; BARRS, 2017).

Formas de tratamento

Para o tratamento, há o uso do trilostano, que atua como um inibidor competitivo reversível da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase, uma enzima que sintetiza esteroides (HARDY et al., 2023). Segundo Yayoshi et al. (2022), o tratamento com trilostano diminui as concentrações de cortisol, mas não causa a sua remissão e gatos com aumento da hipófise não podem receber este medicamento, pois há indução do aumento da hipófise. Para o autor, a radioterapia é um método de tratamento para tumores hipofisários, já que tem a capacidade de diminuir o seu tamanho. Segundo suas pesquisas, durante a radioterapia, os sinais dermatológicos apresentaram piora, mas depois melhoraram gradativamente.

Um outro medicamento também utilizado é a cabergolina, que é um agonista de dopamina de ação prolongada que normaliza o cortisol livre urinário e auxilia na redução progressiva das necessidades de insulina e em muitos casos leva a remissão da diabetes (MICELI et al., 2021).

Cirurgicamente, a adrenalectomia unilateral, associando com hidrocortisona, prednisolona ou adrenalectomia bilateral associando com glicocorticoides, mineralocorticoides com fludrocortisona ou pivalato de desoxicorticosterona, têm se mostrado bastante eficaz (MICELI et al., 2021). Em casos de HAC hipófise-dependente, a hipofisectomia é o melhor método de tratamento, onde é realizada a remoção da neoplasia, mas deve estar associada a uma tomografia computadorizada para localização da lesão e auxílio no procedimento cirúrgico (SCHNABEL; JERICÓ, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, conclui-se que o hiperadrenocorticismismo em felinos é uma patologia incomum

e geralmente está associada a outras patologias como a diabetes mellitus e hiperfragilidade cutânea. Seus sinais clínicos são comuns a outras doenças endócrinas, sendo muito importante que o médico veterinário pense em diagnósticos diferenciais. Para melhor diagnosticar esta doença, existem alguns testes muito específicos e eficazes que estão diretamente ligados aos hormônios vinculados ao HAC. As formas de tratamento eficazes variam entre medicamentosas para os casos em que o problema está fora do eixo-hipofisário, radioterápicas e cirúrgicas, e o tratamento de melhor escolha deve ser individualizado de acordo com cada paciente e com o local de origem da doença.

REFERÊNCIAS

- BOLAND, L. A.; BARRS, V. R. Peculiarities of feline hyperadrenocorticism update on diagnosis and treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 8, p. 933-947, 2017.
- ECCO, R.; LANGOHR, I. M. Sistema Endócrino. In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária**, 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. Cap. 13, p. 815-869.
- HARDY, L.; GIL-MORALES, C.; MAUNDER, C.; PARAN, E. Skin fragility in a cat presenting with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 9, n. 1, p. 1-6, 2023.
- MANDARO, M. C.; VIEGAS, C. F.; GAMA, L. P.; OLIVEIRA, M. F. B.; BARRETO, G. F.; MANOEL, F. T.; KNACKFUSS, F. B. Hiperadrenocorticism em felino: Relato de caso. **Pubvet**, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2021.
- MICELI, D. D.; ZELARAYÁN, G. S.; GARCÍA, J. D.; FERNÁNDEZ, V.; FERRARIS, S. Diabetes mellitus remission in a cat with hyperadrenocorticism after cabergoline treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 7, n. 2, p. 1-7, 2021.
- RAMSEY, I. K.; HERRTAGE, M. E. Hiperadrenocorticism Felino. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato, volume 1**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. Seção 21, cap. 307, p. 1828-1836.
- SCHNABEL, A. M.; JERICÓ, M. M. Hiperadrenocorticism Felino. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos, segunda edição**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. Parte 18, cap. 193, p. 1819-1826.
- TEIXEIRA, M. K. I.; CAVALCANTI, T. D. R. B. Hiperadrenocorticism. In: MAZZOTTI, G. A.; ROZA, M. R. **Medicina Felina Essencial Guia Prático**. Curitiba: Equalis, 2016. Cap.11, p. 569-572.
- YAYOSHI, N.; HAMAMOTO, Y.; ODA, H.; HAGA, A.; KOYAMA, K.; SAKO, T.; MORI, A. Successful treatment of feline hyperadrenocorticism with pituitary macroadenoma using radiation therapy: a case study. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 84, n. 7, p. 898-904, 2022.