

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM MEDICINA VETERINÁRIA

USO DO TRILOSTANO NO TRATAMENTO DO HIPERADRENOCORTICISMO
CANINO

Autora: Francielle JuchenMachado

Porto Alegre
2010/2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
DISCIPLINA DE ESTÁGIO CURRICULAR EM MEDICINA VETERINÁRIA

USO DO TRILOSTANO NO TRATAMENTO DO HIPERADRENOCORTICISMO
CANINO

Autora: Francielle Juchen Machado
Monografia apresentada à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção da Graduação em Medicina Veterinária

Orientador: Prof. Dr. Félix Hilário Díaz González
Co-orientador: Msc. Alan Gomes Pöppl

Porto Alegre
2010/2

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Francisco Rui Praxedes Machado (*in memorium*) e Maria Iria Juchen Machado, que tornaram possível a concretização deste sonho, apoiando, incentivando e mesmo que de muito longe torcendo por mim...

Agradeço ao meu irmão pela força e amizade nos momentos difíceis e pelo exemplo como pessoa e profissional. Às minhas irmãs pelo carinho e amizade...

Agradeço sinceramente a minha cadela Luna pelo amor incondicional e verdadeiro e pelas longas tardes de espera por um passeio...

A todos os meus amigos, em especial aos grandes amigos de turma, pelos momentos inesquecíveis e ímpares vividos durante a faculdade.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Félix Hilário Díaz González pelos ensinamentos, auxílio e dedicação tanto durante a graduação como agora na conclusão do curso...

Agradeço ao meu co-orientador, Msc. Alan Gomes Pöpl pelo exemplo profissional, conhecimentos compartilhados e amizade...

A todos os profissionais do HCV-UFRGS pela parceria e conhecimentos compartilhados...

Finalmente, agradeço à UFRGS, à Faculdade de Veterinária e ao HCV pela excelente formação acadêmica proporcionada...

RESUMO

O Hiperadrenocorticismo (HAC) ou Síndrome de Cushing, também conhecido como hipercortisolismo foi descrito pela primeira vez em humanos pelo neurocirurgião Harvey Cushing em 1910. Em cães, os primeiros casos relatados datam da década de 1970 sendo considerada atualmente umas das endocrinopatias mais comuns nas rotinas clínicas.

O HAC é comumente diagnosticado em cães de meia-idade a idosos e caracteriza-se por uma série de alterações clínicas e laboratoriais em resposta a produção excessiva de cortisol (ocorrência natural) ou ainda resultante da administração crônica de glicocorticóides (iatrogênica). A forma mais comum da doença (80 a 85% dos casos) é a pituitária-dependente (HPD) que decorre da presença de um tumor hipofisário produtor de quantidades excessivas de ACTH. Como a secreção de cortisol é controlada pelo ACTH, uma maior produção de ACTH resulta em altos níveis de cortisol circulantes. O HAC adreno-dependente (15 a 20% dos casos) decorre de tumor adrenal produtor de grande quantidade de cortisol e que afeta geralmente apenas uma das glândulas adrenais, podendo raramente ser bilateral.

A Síndrome de Cushing apresenta progressão lenta e, muitas vezes, demora a ser percebida pelo proprietário do animal, que associa alguns sinais iniciais como cansaço fácil, ofego, ganho de peso, etc. à velhice, uma vez que os animais não se apresentam clinicamente doentes. O fato de afetar diversos sistemas do organismo e mimetizar sinais clínicos de outras doenças pode, em alguns casos, dificultar o diagnóstico do HAC.

O Cushing canino é mais comumente tratado com o uso de medicações que visam reduzir a secreção de cortisol. No Brasil, o mitotano (Lisodren) é frequentemente utilizado no tratamento de cães com HAC. Por se tratar de um quimioterápico promotor de necrose ou atrofia da glândula adrenal, o mitotano requer cuidado especial devido aos efeitos colaterais associados ao seu uso (vômito, diarreia, ataxia, letargia, anorexia, hipoadrenocorticismo iatrogênico e até morte súbita). Mais recentemente, tem-se usado o trilostano (Vetoryl) no tratamento do HAC canino. Essa medicação obteve em 2008, aprovação pela FDA dos EUA e já é considerado como “Gold Standard” para o tratamento do HPD canino nos EUA e na Europa. O trilostano é um esteróide sintético que atua como inibidor competitivo e reversível da enzima 3-beta hidroxisteróide

desidrogenase interferindo na síntese de mineralocorticóides, glicocorticóides e esteróides sexuais. Devido ao seu mecanismo de ação, por inibição competitiva, o trilostano apresenta uma ótima segurança terapêutica, bastando apenas interromper a sua administração para o retorno da produção dos corticosteróides endógenos.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre o hiperadrenocorticismismo canino dando ênfase no tratamento com trilostano e fazer um relato de caso.

Palavras chaves: hiperadrenocorticismismo, Síndrome de Cushing, cortisol, Mitotano, Trilostano.

ABSTRACT

The hyperadrenocorticism (HAC) or Cushing's syndrome, also known as hypercortisolism was first described in humans by the neurosurgeon Harvey Cushing in 1910. In dogs, the first reported cases dating from the 1970s and is now considered one of the most common endocrine disorders in clinical routines.

The HAC is commonly diagnosed in dogs from middle age to elderly and is characterized by a series of clinical and laboratory changes in response to excessive production of cortisol (naturally occurring) or resulting from chronic glucocorticoid administration (iatrogenic). The most common form of the disease (80 to 85% of cases) is pituitary dependent (PHD) which arises from the presence of a pituitary tumor producing excessive amounts of ACTH. As cortisol secretion is controlled by ACTH, an increased production of ACTH results in high levels of circulating cortisol. The adrenal-dependent HAC (15 to 20% of cases) is due to adrenal tumor producing large amounts of cortisol, which generally affects only one of the adrenal glands, which may rarely be bilateral.

Cushing's syndrome presents slow and often takes to be noticed by the owner of the animal, which combines some early signs such as tiredness, panting, weight gain, etc. to old age, since animals do not exhibit clinically ill. The fact that affects multiple organ systems and clinical signs mimic other diseases may in some cases, make difficult the diagnosis of HAC.

The canine Cushing is most commonly treated with medications that reduce cortisol secretion. In Brazil, mitotane (Lysodren) is often used to treat dog HAC. By being a promoter of chemotherapy necrosis or atrophy of the adrenal gland, mitotane requires special care because of the side effects associated with its use (vomiting, diarrhea, ataxia, lethargy, anorexia, hypoadrenocorticism iatrogenic and even sudden death).

More recently, it has been used trilostane (Vetoryl) in the treatment of canine HAC. This medication obtained in 2008, approved by the FDA and is considered as gold standard for treatment of canine PDH in the U.S. and Europe. The trilostane is a synthetic steroid that acts as an inhibitor of the enzyme and reversible competitive 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase interfering in the synthesis of mineralocorticoids, glucocorticoids and sex steroids. Due to its mechanism of action by competitive

inhibition, the trilostane treatment presents a great security by simply stopping its administration for the return of the production of endogenous corticosteroids.

The aim of this study was a literature review on the canine hyperadrenocorticism giving emphasis on treatment with trilostane and make a case report.

Keywords: hyperadrenocorticism, Cushing's syndrome, cortisol, mitotane, trilostane

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Canino com HAC, Poodle, fêmea, 10 anos. Notar telangiectasia e abaulamento do abdôme.....	13
Figura 2	Canino com HAC, Poodle, fêmea, 10 anos. Notar rarefação pilosa simétrica e bilateral.....	13
Figura 3	Canino com HAC, Poolde, fêmea, 10 anos. Notar afinamento da pele e comedões.....	14
Figura 4	Canino com HAC, macho, Boxer, 10 anos. Ultrassonografia abdominal evidenciando hiperplasia adrenal bilateral.....	16
Figura 5	Gráfico da resposta ao TSpBDD em animais saudáveis e com HAC.....	17
Figura 6	Gráfico da resposta ao teste de estimulação com ACTH em animais saudáveis e com HAC.....	18
Figura 7	Vias biossintéticas em esteroidogênese. Diferentes tecidos da glândula adrenal expressam diferentes enzimas, portanto nem todos os processos ocorrem em todas as células. O principal alvo do inibidor competitivo trilostano é a enzima 3 β hidroxisteróide desidrogenase (3 β -HSD).....	23
Figura 8	Imagem de canino Boxer, macho, 10 anos evidenciando abdome abaulado.....	27
Figura 9	Imagem do canino Boxer evidenciando abdome abaulado com rarefação pilosa – A. Em B, visível atrofia cutânea e discreta telangiectasia.....	29
Figura 10	Imagem do canino Boxer, em A, evidente abaulamento do abdome e aparente fraqueza muscular. Em B, após o início do tratamento há 17 dias, redução do abaulamento abdominal e melhora na força muscular. Em C, pelagem opaca e região lombar com largura aumentada.....	33

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	HIPERADRENOCORTICISMO	11
2.1	Etiologia	11
2.2	Apresentação Clínica.....	12
2.3	Diagnóstico.....	14
2.4	Tratamento.....	19
2.4.1	Mitotano.....	20
2.4.2	Trilostano.....	21
2.4.2.1	Efeitos colaterais	23
2.4.2.2	Dose e monitoramento.....	24
3	Mitotano x Trilostano	25
4	Custo do tratamento com trilostano	26
5	Relato de caso	26
6	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35
ANEXO 1	36
ANEXO 2	38
ANEXO 3	40

1 INTRODUÇÃO

Uma condição comum em cães é o hipercortisolismo que pode ser explicado por mudanças físicas e bioquímicas resultantes da exposição prolongada a elevadas concentrações plasmáticas de cortisol, independentemente da causa primária. Em 1932, o Dr Harvey Cushing descreveu alguns casos de pacientes humanos com distúrbio sugerido como resultante de basofilismo pituitário, sendo que o epônimo Síndrome de Cushing aplica-se mais corretamente aos casos associados a tumores hipofisários.

O Hiperadrenocorticismo canino espontâneo tem aparecimento insidioso e lento, com alterações indicativas da doença sendo observadas por período variável de 1 a 6 anos (HOSKINS, 2008). Independentemente da origem da anormalidade primária ser pituitária (HPD), adrenal ou iatrogênica, os sinais clínicos em todas as formas do hiperadrenocorticismo canino são similares, com raras exceções. Estes sinais refletem os efeitos combinados imunossupressores, gliconeogênicos, catabólicos protéicos e lipolíticos do excesso de glicocorticóides nos diversos sistemas orgânicos. O desenvolvimento dos sinais clínicos de excesso de glicocorticóides depende da gravidade e da duração da exposição e os efeitos também variam entre animais devido a diferenças individuais de sensibilidade ao cortisol (KOOISTRA et al., 2009)

Quando se estabelece o diagnóstico de Hiperadrenocorticismo Pituitário-dependente (HPD) é necessário definir o tratamento do paciente, levando em conta todos os riscos associados a ele. Os medicamentos mais frequentemente utilizados para tratar HPD canino são o mitotano, um agente adrenocorticolítico e o trilostano que é um inibidor da 3-beta hidroxisteróide desidrogenase.

Este trabalho, através de pesquisa bibliográfica, aborda o tratamento do Hiperadrenocorticismo canino, enfocando o uso do trilostano, além de relatar sete casos de pacientes portadores de HAC tratados com esta medicação.

2 HIPERADRENOCORTICISMO CANINO

2.1 Etiologia

O Hiperadrenocorticism (HAC) pode ser de ocorrência natural (espontânea) ou iatrogênico. A causa primária de 85 a 90% dos casos de HAC espontâneo canino é a secreção excessiva de ACTH pela glândula hipófise (HOSKINS, 2008). Nestes casos se estabelece o Hiperadrenocorticism pituitário-dependente (HPD) que leva a uma hiperplasia bilateral do córtex adrenal, resultando em excessiva produção de cortisol e, algumas vezes, de hormônios esteroidais. O mecanismo de *feedback* negativo, que normalmente age sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal encontra-se acentuadamente reduzido e se torna irresponsivo às altas concentrações de cortisol mantendo a secreção de ACTH.

Cerca de 90% dos cães com HPD apresentam tumores hipofisários, principalmente adenomas, originários na adenohipófise ou na *pars intermedia* (PÖPPL, 2008). O adenoma da *pars distalis* é o achado histológico mais comum, com uma porcentagem menor (aproximadamente 20%) dos cães diagnosticados com adenoma da *pars intermedia* e alguns com carcinoma funcional da hipófise (NELSON; COUTO, 2006). Cerca de 80% dos cães com HPD apresentam microadenomas (menores que 10 mm) e apenas 15 a 20% possuem macroadenomas (maiores que 10 mm). Segundo Pöpl (2008), apesar de apresentar crescimento lento, esses tumores comprimem o resto da glândula e às vezes se projetam dorsalmente para o hipotálamo podendo levar raramente a sinais neurológicos.

A forma adrenodependente (HAD) do HAC canino representa 15 a 20% dos casos, sendo causada por tumores adrenocorticais unilaterais ou eventualmente bilaterais. Os adenomas adrenocorticais são tumores benignos pequenos e bem delimitados, geralmente não invasivos e não metastáticos (PÖPPL, 2008). Ainda segundo o mesmo autor, a ocorrência de adenomas e adenocarcinomas parece apresentar a mesma frequência, sendo que os últimos são comumente grandes, invasivos, hemorrágicos, necróticos e com potencial metastático para órgãos como pulmões, fígado e rins. O que ocorre no HAD é uma inibição da secreção de ACTH pela adeno-hipófise frente à hiperprodução de cortisol pelo tumor, visto que não há qualquer

alteração hipotalâmico-hipofisária. O efeito disso é a atrofia do córtex da adrenal contra-lateral e do córtex ipsilateral não afetado pelo tumor (PÖPPL, 2008).

Ainda são possíveis outras causas de HAC incluindo tumores adrenais associados ao HPD, tumores adrenais bilaterais e síndromes de secreção de ACTH ectópico, mais comumente observada em humanos (PÖPPL, 2008).

A causa iatrogênica do HAC resulta da administração exógena excessiva de corticóides (RHODES, 2005), levando a hiperplasia bilateral, uma vez que as glândulas adrenais estão em desuso já que o cortisol exógeno inibe a produção de ACTH (FELDMAN, 1999).

2.2 Apresentação Clínica

O hiperadrenocorticismo possui progressão lenta e insidiosa, o que dificulta a identificação dos sintomas pelos proprietários (PÖPPL, 2008). Muitas vezes, as queixas apresentadas refletem problemas aparentemente relacionados com a senelidade, como dificuldade de transpor objetos, subir escadas, cansaço, ofego, ganho de peso, etc. Segundo Peterson (2001), a média de idade observada em cães com a forma pituitário-dependente é de aproximadamente 10 a 11 anos, sendo que a forma adreno-dependente apresenta uma média de idade mais elevada, em torno de 11 a 12 anos.

Apesar de acometer qualquer raça, os Poodles, Dachshunds e Terriers em geral apresentam uma maior predisposição em desenvolver a doença. Os cães de raças pequenas estão mais propensos a desenvolver HPD, enquanto que os cães de porte maior (>20 kg) são mais propensos a desenvolver HAD (PÖPPL, 2008). Não há diferença significativa na distribuição por sexo no HPD, no entanto cães do sexo feminino são mais propensos a desenvolver tumores adrenais que os machos (PETERSON, 2001; PÖPPL, 2008).

A maioria dos cães com HAC desenvolve uma tríade de poliúria-polidipsia (ingestão de água superior a 100 mL/kg/dia e produção de urina acima de 50 mL/kg/dia), abdome pendular, telangiectasia (Figura 1) e alopecia bilateral (Figura 2)(HOSKINS, 2008). Ainda podem ser observados comedões (Figura 3), polifagia, fraqueza muscular, tolerância reduzida a exercícios, ofegação intensa, letargia, obesidade, alopecia e rarefação pilosa, calcinose cutânea, anestro persistente, atrofia testicular, intolerância ao calor, piodermatite e, hiperpigmentação cutânea, exoftalmia (PÖPPL, 2008). É incomum que um cão com HAC apresente todos esses sinais, sendo

mais comum que a maioria exiba um ou dois desses problemas (NELSON; COUTO, 2006). A gravidade dos sinais está condicionada ao tempo de progressão da doença e às características individuais de cada animal (PÖPPL, 2008).



Figura 1- Canino com HAC, Poodle, fêmea, 10 anos. Notar telangiectasia e abaulamento do abdôme.



Figura 2 – Canino com HAC, Poodle, fêmea, 10 anos. Notar rarefação pilosa simétrica e bilateral.



Figura 3 – Canino com HAC, Poolde, fêmea, 10 anos. Notar afinamento da pele e comedões.

2.3 Diagnóstico

Devido a grande variedade de apresentações de sinais clínicos, é necessário uma avaliação laboratorial inicial que englobe hemograma, perfil bioquímico e urinálise a fim de detectar a existência de hipercortisolismo. Em geral, se espera um hemograma de estresse com linfopenia ($<1500 \text{ mm}^3$), resultado da linfocitólise induzida pelos corticosteróides, e eosinopenia ($<200 \text{ mm}^3$) decorrente do sequestro destas células na medula óssea. A neutrofilia moderada e a monocitose decorrem da redução na marginalização e diapedese destas células devido às altas concentrações de cortisol circulantes. Ainda se observa plaquetometria elevada ($>400.000/\mu\text{L}$) (PÖPPL, 2008). A principal alteração, observada em mais de 90% dos casos, no perfil bioquímico é o aumento na atividade sérica da fosfatase alcalina (FA). Segundo Hoskins (2008), o aumento na FA pode atingir mais do que quatro vezes o limite normal superior, podendo ser superior a 3000 UI/L, sendo o valor de referência inferior a 156 UI/L. Porém, uma atividade normal da FA não descarta o diagnóstico de HAC (PÖPPL, 2008). Nos pacientes com HAC o fígado encontra-se aumentado de volume devido ao glicogênio hepático acumulado pela maior gliconeogênese hepática. Devido a isto pode ser observado aumento moderado ($<500 \text{ U/L}$) na atividade da enzima alanina-aminotransferase (ALT). Por fim, esta tumefação hepato-celular leva à colestase intra-hepática, estimulando um aumento adicional na atividade da FA (PÖOPL, 2008).

Outro parâmetro a ser avaliado é a glicose sérica que nesses pacientes geralmente fica no limite superior da normalidade (entre 90 e 120 mg/dL). Alguns pacientes apresentam glicemias maiores, podendo em 5 a 20% dos casos ocorrer o

desenvolvimento de diabetes mellitus. Isto se deve a exaustão pancreática, pelos efeitos antagonistas dos glicocorticóides sobre a ação da insulina (PÖPPL, 2008). A hiperlipidemia é outro achado comum no HAC, ainda que existam diversos diagnósticos diferenciais. Os efeitos lipolíticos e anti-insulina dos glicocorticóides levam a aumentos no colesterol e triglicerídeos.

Segundo Nelson & Couto (2006), a densidade urinária é tipicamente menor que 1,015 nos cães com HAC que têm livre acesso à água, sendo muitas vezes observada isostenúria ou hipostenúria (<1,008). Para Pöppl (2008), se privados de água a maioria dos cães consegue concentrar a urina, porém esta capacidade está reduzida. Assim, a densidade urinária pode ser maior que 1,025, se a urina for obtida após a privação de água do cão. (NELSON & COUTO, 2006). Os achados adicionais da urinálise incluem glicosúria, em casos de diabetes mellitus concomitante não diagnosticada e proteinúria (NELSON & COUTO, 2006) e para Pöppl (2008), cerca 50% dos cães com HAC apresentam infecções ocultas do trato urinário (ITU). Segundo Hoskins (2008), a piúria nem sempre está presente, em virtude dos efeitos anti-inflamatórios e diluidores da urina dos glicocorticóides. A proteinúria bem como níveis baixos de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) são achados comuns em cerca de 60 a 70% dos cães com HAC (HOSKINS, 2008; PÖPPL, 2008). Os indicadores de função renal uréia e creatinina geralmente se encontram normais a reduzidos devido à diurese induzida pelos corticóides. Ocasionalmente, a uréia pode estar próxima do limite superior em função do aumento da proteólise, e a creatinina abaixo de 0,7 mg/dL pela diminuição da massa muscular (PÖPPL, 2008).

Outros meios diagnósticos como a ultra-sonografia abdominal é de grande valia em pacientes com suspeita de HAC, podendo sugerir indícios de HAC hipofisário ou adrenal, além de apresentar manifestações típicas da doença em alguns órgãos. Em geral se observa hepatomegalia com parênquima hiperecogênico, adrenais com mais de 0,75 cm de espessura, em especial a esquerda, sendo que este achado apresenta elevada especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de HPD (PÖPPL, 2008), ainda que o espessamento de ambas as adrenais de forma simétrica seja mais comumente observado nestes casos (Figura 4).

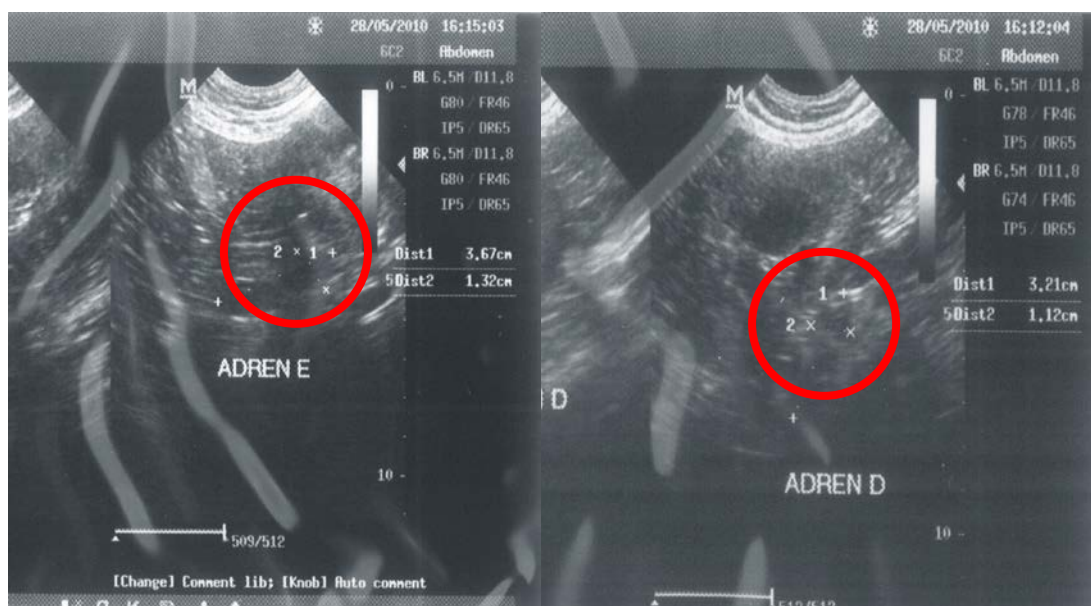


Figura 4 – Canino com HAC, macho, Boxer, 10 anos. Ultrassonografia abdominal evidenciando hiperplasia adrenal bilateral.

O diagnóstico de HAC depende da demonstração de duas principais características: elevação na produção de cortisol e diminuição da sensibilidade do *feedback* a esses altos níveis de cortisol circulantes (KOOISTRA & GALAC, 2009). Segundo Pöpl (2008), o método considerado “Gold Standard” na avaliação de cortisol é o radioimunoensaio (RIA), que utiliza marcadores radioativos e é a técnica mais confiável a ser adotada nessas avaliações.

Das provas endócrinas para diagnóstico do HAC, o Teste de Supressão por Baixa Dose de Dexametasona (TSpBDD) é considerado segundo Pöpl (2008), o teste de triagem de eleição. Em um cão normal a administração de dexametasona provocaria a supressão da produção de cortisol por até 48 horas em decorrência do *feedback* negativo na hipófise e no hipotálamo. O protocolo de realização do teste envolve a coleta de amostra de sangue para determinação do cortisol basal sérico, seguido da aplicação de 0,01 a 0,015 mg/kg de dexametasona por via intravenosa. A seguir são coletadas duas amostras de sangue para dosagem do cortisol, 4 horas e 8 horas após aplicação do corticóide exógeno. Segundo Pöpl (2008), um cão normal apresentará valores de cortisol pós-dexametasona inferior a 10 ng/mL e usualmente inferior a 7 ng/mL, sendo que valores superiores a 14 ng/mL são consistentes com o diagnóstico de HAC. O TSpBDD traz como vantagem a possibilidade de diferenciação entre HPD e HAD pela coleta de sangue realizada 4 horas após a administração da dexametasona,

pois esta é capaz de promover discreto *feedback* negativo sobre a hipófise. Considera-se inibição valores inferiores a 14 ng/mL ou valor de cortisol pós- 4 horas do TSpBDD menor do que 50% da concentração basal de cortisol. Todavia, nos cães com HAD, tal supressão não ocorre em nenhum momento do teste, pelo tumor não estar sob controle hipofisário. Uma limitação deste teste é a possibilidade de um resultado falso positivo devido ao estresse gerado durante a sua realização e coletas de sangue (KOOISTRA & GALAC, 2009). Da mesma forma os resultados do TSpBDD podem ser afetados pelo uso de fármacos anticonvulsivantes, glicocorticóides exógenos e doença não relacionada à adrenal (NELSON & COUTO, 2006).

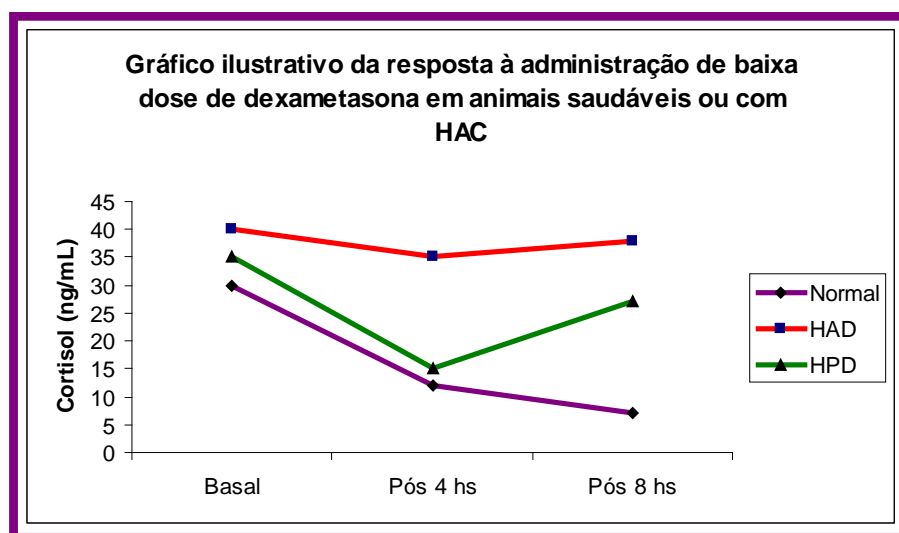


Figura 5. Gráfico da resposta ao TSpBDD em animais saudáveis e com HAC.

Outro teste utilizado, na prática clínica, mais para controle da doença do que para o diagnóstico em si, é o Teste de Estimulação com ACTH. Este teste baseia-se no princípio de que após a aplicação do hormônio adrenocorticotrófico há um aumento considerável na secreção de cortisol pelas adrenais. O protocolo do teste segundo Pöppel (2008) envolve coleta de sangue para determinação do cortisol basal, seguida da aplicação de 5 µg/kg de ACTH sintético (tetracosactida/cosintropina – Synacthen 0,25 mg) por via intra-venosa coletando-se nova amostra para dosagem do cortisol após uma hora da sua aplicação. Cães saudáveis apresentam valores de cortisol pós-ACTH na faixa de 60 a 170 ng/mL, sendo valores superiores a 220 ng/mL consistentes com diagnóstico de HAC (PÖPPL, 2008). Ainda segundo Ramsey (2006), o Teste de Estimulação com ACTH deve ser realizado em todos os cães com HAC para monitorar

o sucesso do tratamento e não apresenta nenhum valor para diferenciar HPD e HAD. Assim, na rotina clínica, cães sob tratamento da doença devem apresentar valor de cortisol pós-*ACTH* entre 10 e 50 ng/mL (PÖPPL,2008).

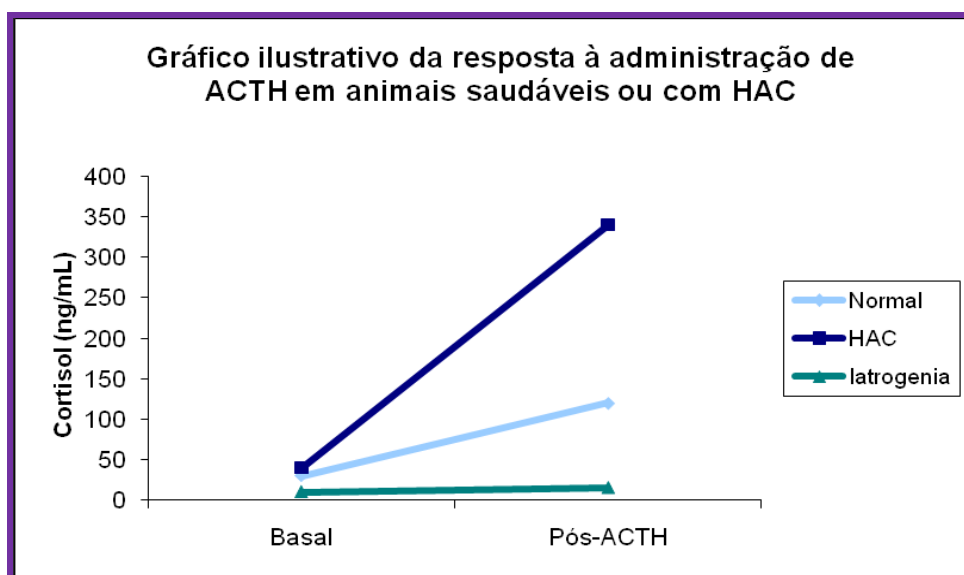


Figura 6 - Gráfico da resposta ao teste de estimulação com *ACTH* em animais saudáveis e com HAC.

Uma possibilidade de teste diagnóstico para diferenciar a existência de HPD ou HAD é o teste de supressão por alta dose de dexametasona (TSpADD). Este teste é semelhante ao TSpBDD, porém a dose de dexametasona varia de 0,1 a 1,0 mg/kg (PÖPPL, 2008). Como tumores adrenocorticais funcionam independentemente do *ACTH* hipofisário, e cães com HAD já possuem supressão na concentração de *ACTH*, a administração de altas doses de corticóide exógeno nunca provocará supressão apreciável na concentração plasmática de cortisol. Por outro lado, a supressão da secreção de *ACTH* induzida pela dexametasona a partir de um tumor hipofisário é variável e pode ser dose-dependente. Portanto, cães com HPD podem sofrer inibição na secreção de *ACTH* frente a administração de doses mais elevadas de dexametasona após 4 horas de sua administração.

A determinação do *ACTH* endógeno é outro método de identificação da origem tumoral disponível para pacientes com diagnóstico de HAC. Cães com tumores adrenocorticais e com HAC iatrogênico possuem secreção de *ACTH* suprimida pelo *feedback* negativo sobre a hipófise gerada pelos altos níveis de cortisol secretados pelo tumor adrenal. Assim, estes animais apresentam valores muito baixos de *ACTH* (< 20

pg/mL). Segundo Nelson & Couto (2006), cerca de 60% dos cães com tumores adrenais apresentam concentrações plasmáticas de ACTH indetectáveis. Em contrapartida, a forma pituitário-dependente apresenta concentrações excessivas de ACTH (> 45 pg/mL) devido a atividade do adenoma hipofisário (PÖPPL, 2008). Ainda, para Nelson & Couto (2006), 85 a 90% dos cães com HPD apresentam concentrações plasmáticas de ACTH superiores ao valor citado anteriormente e em 35% dos casos tal concentração encontra-se acima de 100 pg/mL. Para realização deste teste é necessário coleta das amostras de sangue em EDTA, seguido de centrifugação e congelamento do plasma em tubos plásticos, a fim de evitar aderência do ACTH ao vidro. Ainda é necessário que todo o processo seja feito no gelo para evitar degradação do ACTH.

Dentre os meios diagnósticos, os exames de imagens sejam eles ecografia, ressonância ou tomografia, constituem a maneira mais prática de diferenciação entre HPD e HAD (PÖPPL, 2008). Desta forma, a visualização de adrenais com parênquima e características ecográficas preservadas, com aumento bilateral é compatível com HPD, ao passo que massas adrenais sugerem fortemente a existência de HAD (PÖPPL, 2008).

Cabe ressaltar que a necessidade da realização dos testes discriminatórios depende, em parte, dos achados ultra-sonográficos e da disposição do proprietário em considerar a adrenalectomia se um tumor adrenal for identificado (NELSON & COUTO, 2006). Para Pöppl (2008) a identificação da origem do problema influencia o prognóstico do paciente e pode definir mudanças no protocolo terapêutico.

Para o diagnóstico definitivo de HAC é necessário a presença de sinais clínicos sugestivos da doença aliada a achados compatíveis nos exames gerais, valor de cortisol no TSpBDD superior a 14 ng/mL e uma imagem ultra-sonográfica característica.

2.4 Tratamento

O nível de comprometimento envolvido e os riscos associados a terapia medicamentosa, dificulta a decisão pelo início do tratamento do HAC canino (REINE, 2007). No entanto, existem diversas terapias para o tratamento da doença, algumas ainda não disponíveis no Brasil, e que oferecem uma boa segurança terapêutica e resposta clínica satisfatória. O tratamento medicamentoso do HAC se propõe a controlar o hipercortisolismo e restabelecer o equilíbrio metabólico do paciente, revertendo os sinais clínicos e melhorando a sua qualidade de vida (PÖPPL, 2008).

2.4.1 Mitotano

Existe uma série de medicamentos disponíveis para o tratamento do HAC canino, sendo que no Brasil a medicação mais eficaz disponível é o mitotano (Lisodren) (PÖPPL, 2008). Esta droga possui ação adrenocorticolítica agindo primariamente na zona fasciculada e com menor ação sobre a zona reticular (SHERMERHORN, 2009). Ainda, segundo este autor o mitotano possui um estreito índice terapêutico devido à sua toxicidade, o que requer atenção à dosagem e monitorização cuidadosa do paciente. Os efeitos colaterais associados com mitotano devem ser divididos em duas categorias: aqueles associados com a administração da droga e os que estão associados com os efeitos da droga (REINE, 2007). Os efeitos colaterais dessa medicação cursam com distúrbios gastrointestinais, vômitos, inapetência, muitas vezes levando a um quadro de hipoadrenocorticismo (SHERMERHORN, 2009). As reações adversas associadas com o efeito do mitotano infelizmente se manifestam de forma semelhante, sendo todos sinais de deficiência de glicocorticóides (REINE, 2007).

O tratamento com mitotano abrange uma fase inicial de indução e outra de manutenção. Durante a fase de indução a medicação é administrada diariamente na dose de 25 mg/kg a cada 12 horas (1/2 cp a cada 12 horas para um cão de 10 kg) imediatamente após a refeição. O principal marcador do término desta etapa do tratamento é a redução no apetite do paciente. Portanto, é essencial uma observação atenta dos proprietários com relação ao hábito alimentar do animal. Esse período pode variar de 3 dias a mais de duas semanas (PÖPPL, 2008). Outros sinais para cessar o uso diário da medicação são uma redução na ingestão de água, vômitos, diarreia e fraqueza. No entanto, a redução no apetite geralmente antecede estes outros sinais. A maioria dos cães responde a esta terapia em 5 a 9 dias (tumor hipofisário) ou em 7 a 15 dias (tumor adrenal) (PÖPPL, 2008).

A fase de manutenção tem por objetivo manter o controle obtido na fase de indução, com o paciente recebendo uma dose semanal da medicação. Segundo Pöppl (2008), a dose de manutenção inicial é de aproximadamente 50 mg/kg por semana (1 cp/ semana para um cão de 10 kg). Esta dose poderá ser aumentada ou reduzida de acordo com os testes realizados após 1, 2 e 4 meses após início do tratamento. Esta dose semanal pode ser dividida em 2-3 doses, e administradas em dias da semana pré-determinados. Assim que se obter sinais de controle da doença, com a medicação, deverá ser realizado um teste de estimulação com ACTH para determinar a

funcionalidade da glândula adrenal. O ideal é que o cortisol pós-ACTH fique entre 10 e 50 ng/mL e não entre 60 e 170 ng/mL que é a faixa de resposta de um cão normal. Valores maiores que este intervalo podem indicar a necessidade de retomar a fase de indução, porém deve-se considerar primeiramente a resposta clínica do paciente (PÖPPL, 2008).

Dessa forma, mesmo com diretrizes bem estabelecidas para a terapia com o mitotano, algumas particularidades fazem do tratamento um desafio. Tanto a dosagem precisa a ser utilizada durante a fase de indução bem como a duração desta fase são variáveis, fazendo necessária uma monitorização cuidadosa durante os estágios iniciais da terapia (SHERMERHORN, 2009). Segundo este autor, ajustes periódicos na dose devem ser realizados a fim de evitar uma recidiva dos sinais clínicos da doença, visto que isto ocorre em cerca de 35% dos cães .

Segundo Pöppl (2008), a média de sobrevida após o início do tratamento é de cerca de 30 meses, variando de poucas semanas, e em alguns casos, de 6 a 10 anos. Os cães com maiores tempos de sobrevida são aqueles cujos proprietários estão empenhados e conscientes do compromisso em auxiliar o seu animal de estimação, e que possuem acompanhamento veterinário constante. Observação atenta, e revisões frequentes podem somente aumentar a sobrevida destes animais.

2.4.2 Trilostano (Vetoryl®)

O primeiro relato do uso de trilostano no tratamento do HAC canino foi feito por Hurley e colaboradores (1998) que obtiveram êxito no tratamento de 15 cães, incluindo dois casos de HAD. Estudos posteriores continuaram a ser realizados e em 2005 a medicação foi autorizada pela primeira vez para tratamento do HAC canino no Reino Unido (RAMSEY, 2009). Atualmente, a medicação é considerada “Gold Standard” para o tratamento do HPD canino nos EUA e na Europa (PÖPPL, 2008). Nos países em que está disponível, ele praticamente substituiu o mitotano como o primeira linha de tratamento. Isto é devido a uma relativa facilidade de uso e baixa incidência de efeitos colaterais (REINE, 2007).

Esta substância é um esteróide sintético sem ação hormonal, atuando como um inibidor competitivo e reversível da enzima 3-beta hidroxisteróide desidrogenase (3 β -HSD) (PÖPPL, 2008). Esta enzima é responsável pela conversão de pregnenolona em progesterona (Figura 7) e, uma vez inibida, bloqueará a conversão de progesterona em

cortisol, mineralocorticóides e esteróides sexuais (REINE, 2007). Em cães com HAC, foi demonstrado que o trilostano provoca um significativo aumento na concentração de 17- hidroxipregnenolona, confirmando o efeito inibitório desta droga sobre o sistema de 3β -HSD (RAMSEY, 2009). Ainda segundo este autor, também foi observado que as concentrações de 17- hidroxiprogesterona não se alteraram em cães tratados com trilostano apesar da diminuição acentuada nas concentrações de cortisol. Dessa forma, acredita-se que além de seu efeito inibitório sobre o sistema 3β -HSD, o trilostano tenha influência sobre a 11β -hidroxilase, o que resultaria em uma redução na conversão de 17-hidroxiprogesterona ao cortisol e, possivelmente na interconversão de cortisol a cortisona. Outros estudos demonstraram que as concentrações de cortisona em cães normais podem ser aumentadas pelo ACTH, o que não ocorre de forma significativa em seres humanos, sugerindo que a enzima 11β -hidroxilase em cães é sutilmente diferente do equivalente humano (RAMSEY, 2009). Ainda, segundo Ramsey (2009), embora o trilostano possa ter um efeito sobre a 11β -hidroxilase, até que se saiba mais sobre a versão canina desta enzima não é possível dizer isso com certeza, uma vez que os efeitos do trilostano em cães podem ser diferentes dos efeitos sobre os seres humanos porque a síntese de esteróides é sutilmente diferente (Figura 7).

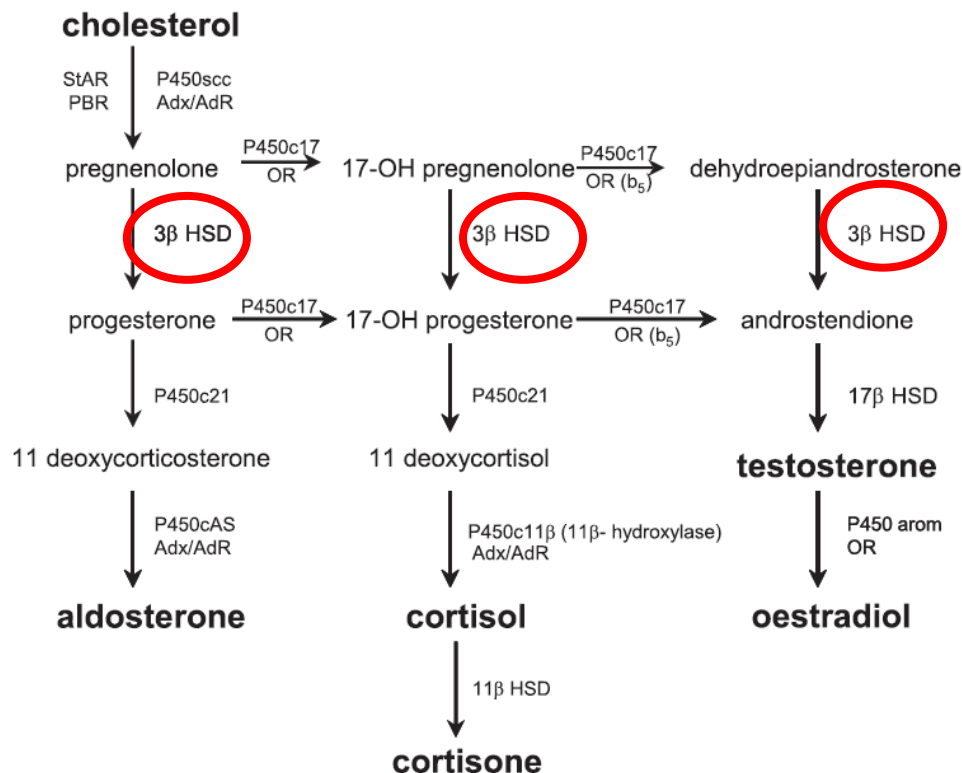


Fig. 7 - Vias biossintéticas em esteroidogênese. Diferentes tecidos da glândula adrenal expressam diferentes enzimas, portanto nem todos os processos ocorrem em todas as células. O principal alvo do inibidor competitivo trilostano é a enzima 3β hidroxisteróide desidrogenase (3 β-HSD).

2.4.2.1 Efeitos colaterais

Da mesma forma que o mitotano, o uso crônico do trilostano pode levar ao hipoadrenocorticismo primário, porém em caso de sobredose, uma interrupção na administração é suficiente para que o paciente volte a produzir corticóides endógenos (PÖPPL, 2008). Segundo Reine (2007), letargia e inapetência podem ser observados durante os primeiros dias de tratamento, assim como vômitos, anorexia, tremores e diarreia. Estes sinais devem ser reversíveis dentro 24 a 48 horas após suspensão do tratamento. Segundo Pöppl (2008), pode ocorrer necrose do córtex adrenal, sendo necessária, nesses casos, uma intervenção no sentido de reverter o quadro hipoadrenocorticismo e controlar o desequilíbrio hidroeletrólítico.

O trilostano é contra-indicado em casos de insuficiência hepática, renal, prenhez, lactação ou em fase de reprodução com intenção de gestação (PÖPPL, 2008). O trilostano e inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) devem ser usados com cautela porque os efeitos dos inibidores da ECA são potencializados por esta

medicação e o uso concomitante do trilostano e da espironolactona é contra-indicado (SHERMERHORN, 2009).

Segundo Shermerhorn (2009), o trilostano apresenta menor incidência de efeitos colaterais em comparação com o mitotano, devido a supressão reversível que promove permitindo uma rápida recuperação da função adrenal em casos de uma eventual overdose.

Há pouco tempo o trilostano tinha importação proibida o Brasil. Atualmente é possível adquirir esta medicação legalmente via empresas de importação, com requerimento do médico veterinário responsável junto ao Ministério da Agricultura (MAPA) (ANEXO 1).

2.4.2.2 Dose e monitoramento

A dosagem e o acompanhamento do tratamento estão relacionados com o tamanho das cápsulas disponíveis atualmente (30, 60 e 120 mg), limitando muitas vezes uma dosagem precisa (REINE, 2007). Usualmente, segundo Pöpl (2008), a dose de trilostano varia de 2 a 12 mg/kg administrado uma vez por dia de acordo com os comprimidos disponíveis, conforme a tabela abaixo.

Peso/animal (kg)	Dose (mg/dia)
5	30
5-20	60
20-40	120
>40	120-240

Em contraste com mitotano, os cães devem voltar no prazo determinado pelo protocolo selecionado e realizar um teste de estímulo com ACTH (REINE, 2007). A maioria dos estudos clínicos até agora têm usado os sinais clínicos e o resultado no teste de estimulação com ACTH como os principais métodos de avaliação e controle da doença (RAMSEY, 2009). Ainda segundo este autor, nesses estudos, o trilostano causou reduções significativas na concentração de cortisol observadas na média basal e no teste de estimulação com ACTH em cães com HAC no primeiro mês de tratamento.

Após dez dias, 4 semanas e depois a cada 3 meses do início do tratamento são necessárias reavaliações (PÖPPL, 2008). Segundo o mesmo autor, o teste de estimulação com ACTH após cerca de 4-6 horas da administração do trilostano, equivalente ao seu pico de ação, deverá apresentar um cortisol < 50 ng/mL, uma vez que o efeito da medicação dura menos de 24 horas.

É provável que pelo menos alguns cães necessitem receber a medicação duas vezes por dia para atingir o controle da doença, no entanto, provavelmente não é necessário dividir a dose desde o início da terapia para todos os cães (RAMSEY, 2009). Nestes caso, um teste de estimulação com ACTH deverá mostrar uma concentração de cortisol sérico > 90 ng/mL após 24 horas da última administração do trilostano. Ajustes de dose podem ser feitos com base nos testes de estimulação com ACTH, sendo recomendada a realização do primeiro teste após cerca de 14 dias do início do tratamento (PÖPPL, 2008).

3 Mitotano x Trilostano

A resposta da terapia ao mitotano e trilostano são semelhantes do ponto de vista clínico, com resolução da PU e PD em 70 a 86% dos cães nas primeiras semanas de tratamento (REINE, 2007). Porém, segundo o mesmo autor, a melhora na pelagem e composição corporal tendem a ser observadas mais tardiamente em ambos os tratamentos, visto que estão ligadas ao efeito do cortisol em si, enquanto o consumo de água e apetite são sinais de excesso de glicocorticóides. Da mesma forma, para Ramsey (2009), em seis estudos realizados sobre dose e frequência da administração do trilostano, foi encontrado 67 a 100% de eficácia na resolução dos vários sinais de HAC por 3-6 meses. Em contrapartida, no mesmo estudo verificou-se que o mitotano foi eficaz em cerca de 80% dos casos de HPD, possibilitando concluir que o trilostano é tão eficaz quanto o mitotano em controlar os sinais clínicos da maioria dos casos de HAC.

Outra diferença relevante entre cães tratados com mitotano e trilostano são os achados ultra-sonográficos. Normalmente se espera que pacientes com HPD bem controlado, sob tratamento com mitotano, apresentem diminuição no tamanho das adrenais, em contraste, os pacientes tratados com trilostano tendem a apresentar aumento dessas glândulas (REINE, 2007). Ainda para este autor, aos seis meses de tratamento com trilostano, em 84% dos cães com HPD que participaram de um estudo,

foi observado aumento no tamanho da adrenal direita variando de 7-10 mm em comprimento e espessura.

Com relação a sobrevida, em dois estudos constatou-se que não houve diferença significativa no tempo de sobrevida de cães tratados com trilostano e mitotano. Num primeiro estudo, de 148 cães com HPD, 123 (83,1%) foram tratados com trilostano e apresentaram tempo médio de sobrevida de 662 dias (variando de 8 a 1971), e 25 (16,9%) receberam mitotano e tiveram média de sobrevida de 708 dias (variando de 33 a 1339) (RAMSEY, 2009). No segundo estudo, o tempo médio de sobrevida de 40 cães recebendo trilostano duas vezes ao dia durante 900 dias, foi significativamente maior ($P=0,05$) do que 46 cães tratados com mitotano durante 720 dias. Dessa maneira, constatou-se que ambos os protocolos apresentaram níveis similares de eficácia a longo prazo (75%), embora a curto prazo o mitotano foi mais eficaz (RAMSEY, 2009).

Em seis estudos clínicos, apenas 39 (16%) de 244 cães tratados com trilostano desenvolveram efeitos adversos contra 25% a 42% de cães sob tratamento com mitotano (RAMSEY, 2009).

Para Pöppl (2008) cães com HAC tratados com trilostano, parecem possuir maior expectativa de vida do que os que utilizaram o mitotano.

4 Custo do tratamento com trilostano

Com relação ao custo, o trilostano se torna mais oneroso que o mitotano, devido não somente aos trâmites de importação necessários a sua aquisição, mas também à terapêutica de uso diário. (ANEXOS 1,2,3).

5 Relato de caso

Identificação do paciente:

Espécie: Canina

Raça: Boxer

Sexo: Macho

Idade: 10 anos

Peso: 38,5 kg

Primeira consulta

Chegou para atendimento na Clínica Geral do HCV-UFRGS dia 21 de maio de 2010.

Anamnese

Relato de poliúria (PU) e polidipsia (PD) em torno de 7,5L por dia. Animal apresenta lesões de pele sem prurido, nega vômitos e diarreia. O proprietário percebeu emagrecimento sem redução do apetite; recebe ração (Eukanuba). Animal se apresenta ativo, nega cansaço fácil, tosse, desmaios e convulsões.

Exame Clínico

O animal tolerou bem o exame clínico, demonstrando sensibilidade à palpação abdominal, com abdômen abaulado (Figura 8). Apresenta leve desidratação, TR de 38,7°C (38,5°C a 39,5°C), mucosas normocoradas, ausculta cardíco-pulmonar sem alteração e linfonodos não reativos. Ainda foram observadas lesões crostosas na pele com diâmetro de aproximadamente 0,5mm.



Figura 8 – Imagem de canino Boxer, macho, 10 anos evidenciando abdome abaulado

Suspeita Clínica

Hiperadrenocorticismo ou Síndrome de Cushing.

Exames Complementares

Ultrassonografia abdominal e coleta de sangue pós 12 horas de jejum e exames bioquímicos: ALT, Creatinina, FA, Frutosamina, Glicemia. Realizado TSpBDD, sendo aplicado dexametasona (0,01mg/kg) por via intravenosa e coleta de sangue após 8 horas.

Diagnóstico definitivo

Hiperadrenocorticismismo canino ou Síndrome de Cushing.

O valor do TSpBDD foi de 49,9 ng/ml sendo considerados negativos para a presença da doença valores de 10-14ng/ml. A FA estava 575,19U/L sendo o valor de referência para cães inferior a 156 U/L, esse aumento na atividade sérica da fosfatase alcalina é observado em 90% dos casos de Hiperadrenocorticismismo (Pöpl, 2008). Um diferencial levando em conta o relato de emagrecimento, PD e PU seria Diabetes Mellitus, porém o animal apresentou glicemia de 99,92mg/dL sendo a faixa normal de 65 a 110 mg/dL (BROBST, 1997; FARIA, 2007).

Terapêutica

Foi recomendado banhos semanais com shampoo de Clorexidine a 4% e aplicação de Dermolene nas lesões de pele.

O paciente foi encaminhado para atendimento com endocrinologista.

Segunda consulta

Foi atendido pelo Serviço de Endocrinologia do HCV-UFRGS no dia 17 de junho de 2010.

Anamnese

Veio com diagnóstico de Hiperadrenocorticismismo. A ecografia evidenciou adrenal direita com espessura de 3,2 x 1,1cm e adrenal esquerda 3,6x 1,32cm caracterizando hiperplasia bilateral e hepatomegalia, com parênquima hiperecogênico. Relato de polifagia cada vez mais intensa, noctúria e fraqueza muscular observada ao andar de carro, visto que não se mantém mais em estação, durante o passeio.

Exame Clínico

Animal estava alerta, com atitude adequada, apresentando temperatura de 38,8°C, TPC<2s, mucosas normocoradas, ausculta cárdio-pulmonar normal, condição corporal 3 (1-5). Apresentou aumento de volume na parte ventral do pescoço e no linfonodo sub-parotídeo do lado esquerdo. À palpação observou-se abdome abaulado com pele discretamente atrofiada, telangiectasia muito discreta, pelagem rala na face posterior das orelhas, coxas e abdômen (Figura 9).



Figura 9 – Imagem do canino Boxer evidenciando abdome abaulado com rarefação pilosa – A. Em B, visível atrofia cutânea e discreta telangiectasia.

Terapêutica

Após esclarecimentos sobre a doença e os tratamentos disponíveis bem como seus possíveis efeitos adversos o proprietário optou por utilizar o trilostano (Vetoryl). Foi então instituída dose de 120mg SID. Por se tratar de medicação não comercializada no Brasil, sendo necessário aguardar a sua importação, foi recomendado retorno para avaliação do tratamento e realização do Teste de estimulação com ACTH, após 14 dias do início do tratamento.

Terceira consulta

O paciente retornou para consulta com endocrinologista no dia 29 de julho de 2010.

Anamnese

O paciente está recebendo trilostano 120mg SID há cerca de dezessete dias. Segundo o proprietário houve redução na ingestão de água em cerca de 50% (bebia 7,5L), ainda segue urinando grandes volumes, porém menos vezes ao dia com redução da noctúria. Continua ingerindo a mesma quantidade de ração (Royal Maxi Mature), três vezes ao dia, porém está com apetite bem mais controlado, apresentando redução no peso em torno de 2,0 Kg desde a primeira consulta no dia 17 de junho de 2010. Relata que está mais disposto e a fraqueza muscular observada ao andar de carro desapareceu. Nega alteração frente à medicação, exceto no terceiro dia quando o proprietário encontrou o animal caído, ofegante e “gelado”, porém logo após ser aquecido melhorou.

Exame Clínico

Os parâmetros clínicos estavam normais: temperatura retal 39,1°C, TPC<2s, mucosas normocoradas, condição corporal 3 (1-5), ausculta cardíco-pulmonar e linfonodos sem alteração. Na palpação observou-se que o abdome está menos evidente com silhueta abdominal mais definida e telangiectasia quase ausente. O tônus muscular está mais evidente. Apresenta áreas de colaretes e crostas amareladas com eritema discreto em algumas delas, distribuídas ao longo do tronco do animal. Foi realizado teste para presença de *Microspora canis* com a lâmpada de Wood o qual se mostrou negativo.

Terapêutica

Recomendou-se banhar o animal com shampoo Cloresten uma vez por semana. Para controle das lesões de pele indicou-se Enropet (enrofloxacin)150mg BID durante três semanas.

Foi realizado Teste de Estimulação com ACTH, segundo protocolo mais utilizado, com coleta de amostra de sangue para determinação do cortisol basal, seguida da aplicação de 5µg/Kg de ACTH sintético (tetracosactida /cosintropina – Synacthen 0,25 mg) por via intra-venosa, colhendo-se nova amostra para dosagem de cortisol após uma hora da aplicação do ACTH (Pöppel, 2008). Foi solicitado hemograma e exames bioquímicos (ALT, Creatinina, FA, Potássio e Sódio). Manteve-se o trilostano 120mg SID até resultados dos exames.

Quarta Consulta

Consulta de revisão realizada no dia 25 de agosto de 2010.

Anamnese

Relata que após o último banho houve queda de pelos das pontas das orelhas com sangramento ativo. Utilizou spray cicatrizante que aparentemente melhorou o quadro. Está mantendo o uso de 120mg de trislostano SID, apresentando NU, ND e NF, com melhora na força muscular e ganho de massa muscular, apesar da manutenção do peso (36Kg). Relato de que o paciente em casa mantém bom nível de atividade, chegando a subir as escadas correndo.

Exame Clínico

Apresentou todos os parâmetros normais: TR 38,7°C, TPC<2s, mucosas róseas, hidratação, atitude e ausculta cardíaco-pulmonar normais, condição corporal 3 (1-3). Está com lesões circulares alopecicas com enegrecimento da pele, com bordas lisas e sem crostas. Na borda das orelhas apresenta área de descamação com Fluorescência positiva para Wood. Não houve alteração ou reação à palpação. Paciente apresenta bom tônus muscular e abdome menos abaulado.

Terapêutica

Realizado raspado de pele para exame direto de fungos. Foi recomendado aplicação de Vodol ou Canesten na borda das orelhas duas vezes ao dia até resultado do exame.

Após o resultado no Teste de estimulação com ACTH apresentar valor de 39,2 ng/ml, sendo considerados adequados e seguros, para animais com Síndrome de Cushing sob tratamento, a faixa de valor entre 10 e 50 ng/ml (Pöppel, 2008), foi mantido uso do trilostano 120mg SID. Os exames bioquímicos apresentaram melhora (ALT 105,92U/L, Creatinina 0,76mg/dL, FA 270,48U/L, Potássio 4,4mEq/L e Sódio145 mmol/L) quando comparados com os realizados em 21 de maio de 2010.

Quinta consulta

Paciente retornou ao HCV-UFRGS no dia 23 de setembro de 2010.

Anamnese

Continua mantendo as 120mg SID do trilostano com bom controle clínico da doença. Segue com NU e ND, porém, o apetite ainda é intenso. Relata que o animal está com excelente disposição e crescente melhora na força muscular. Não apresenta vômitos, diarreia, fraqueza e prostração. Está com pólipos no ânus com cerca de 1 a 2cm de diâmetro e superfície brilhosa, não apresentando dificuldade para defecar. Vem mantendo uso do Cloresten shampoo. Engordou 2Kg desde a última consulta, porém esteve recebendo muitos petiscos na ausência do dono.

Exame Clínico

Animal estava mais agitado que o de costume, TR=38,4°C, TPC=2s, mucosas róseas, condição corporal 3 (1-5), hidratação, linfonodos e ausculta cardíopulmonar sem alteração. Durante a palpação observou-se a presença de pólipos indolores com superfície projetando-se a partir do ânus. Áreas de descamação circular na pata e nas orelhas normalizaram.

Terapêutica

Foi realizado novo Teste de estimulação com ACTH e solicitado hemograma, ALT, FA, Plaquetometria, Creatinina e Uréia.

O Teste de estimulação com ACTH apresentou valor de cortisol de 84,8 ng/mL, excedendo a faixa ideal de controle de 10 a 50 ng/mL (Pöpl, 2008). Levando em conta este resultado alterou-se o uso do trilostano para 60mg BID, a fim de obter um melhor controle da doença. Os demais exames não sofreram maiores alterações, com Fas de 282,18U/L, ALT de 89,62U/L, Creatinina de 0,81mg/dL e uréia de 29,74mg/dL.

Foi agendada cirurgia após realização de Biópsia Aspirativa por Agulha Fina (BAAF) que confirmou a presença de pólipos adenomatosos.

Na figura 10 (A, B, C e D) pode-se fazer um comparativo do paciente antes e após o início do tratamento.



Figura 10 – Imagem do canino Boxer, em A, evidente abaulamento do abdome e aparente fraqueza muscular. Em B, após o início do tratamento há 17 dias, redução do abaulamento abdominal e melhora na força muscular. Em C, pelagem opaca e região lombar com largura aumentada.

6 CONCLUSÃO

A introdução do uso do trilostano aumentou as opções de manejo e tratamento de cães com HAC em muitos países. É um medicamento mais seguro e quase tão eficaz quanto o mitotano, apresentando menor frequência de efeitos adversos graves. A dosagem ideal ainda deve ser melhor estabelecida baseada em estudos que comparem o sucesso do tratamento conforme a administração SID ou BID da medicação. Nesse sentido, se observa melhora no quadro clínico de pacientes com sinais persistentes da doença que recebiam trilostano uma vez ao dia quando passam a receber o medicamento duas vezes ao dia. Em geral, pacientes diabéticos apresentam melhor controle com o uso do trilostano BID (PÖPPL, 2008).

O Teste de estimulação com ACTH é o método de escolha para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com trilostano, sendo a frequência do monitoramento devidamente estabelecida.

O trilostano não cura o HAC , e alguns casos não são bem controlados por ele, sendo necessário o ajuste da dose ou a utilização de outras opções terapêuticas (especialmente o mitotano) (RAMSEY, 2009).

Portanto, independentemente da droga de escolha, trilostano ou mitotano, para o tratamento do HAC canino, um bom acompanhamento, exame clínico, de urina, parâmetros bioquímicos e hematológicos, testes de estímulo com ACTH regulares são essenciais para o sucesso do tratamento.

REFERÊNCIAS

- BROBST, D.F. Pancreatic function. In: Kaneko, J.J.; Harvey, J.W. & Bruss, M.L. (ed.) **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. Academic Press, San Diego, 5th ed. p.353-366. 1997.
- FARIA, P.F. **Diabetes Mellitus em cães**. Acta Veterinária Brasílica. Natal. v. 1, n. 1, p. 8-22, 2007.
- FELDMAN, E. C. Hiperadrenocorticismo. In: ETTINGER, J. S., FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária**. Manole: São Paulo, 1997.
- HOSKINS, J. D. **Geriatrics e Gerontologia do cão e do gato**. 2ª edição. Ed. Roca, São Paulo: 2008.
- HURLEY K, STURGESS K, CAUVIN A, et al. **The use of trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism in dogs** [abstract]. J Vet Intern Med 1998; 12(3):210.
- KOOISTRA H.S.; GALAC S. **Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs**. In: Vet Clin Small Anim 40 (2009); p. 259-267
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006.
- PETERSON M. E. **Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (Cushing's disease)**. Vet Clin Nort Am Sm Anim Pract 2001; 31(5): 1005-1014.
- PÖPPL, Á.G., **Apostila de Endocrinologia de Cães e Gatos**, 2008.
- RAMSEY I. **Diagnosis of canine hyperadrenocorticism**. In: UK Vet – Vol 11 N° 1 January 2006.
- REINE N. J. **Medical Management of Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane**. In: The Animal Medical Center 2007.
- RHODES, K. H. **Dermatologia de pequenos animais**. Revinter: Rio de Janeiro, 2005.
- SHERMERHORN T. **Mitotane & Trilostane**. In: Small Animal Internal Medicine, Kansas State University 2009.

ANEXO 1

MODELO DE REQUERIMENTO PARA A IMPORTAÇÃO DE PRODUTOS DE USO
VETERINÁRIO (sem L.I.) SFA-UF ou CPV/DFIP N° _____/ ANO

DADOS DO IMPORTADOR Nome empresarial/Nome: preencher CNPJ/CPF: preencher Cidade/UF: preencher N° da Licença do estabelecimento no MAPA: * Endereço (preenchimento obrigatório apenas no caso de importação por pessoa física ou instituição): preencher	
DADOS DO FABRICANTE / PRODUTOR Nome: DECHRA VETERINARY PRODUCTS Endereço: Cartmel Drive, Harlescott, Shrewsbury, Shropshire SY1 3TB Cidade / País: Shrewsbury - Reino Unido	DADOS DO EXPORTADOR Nome empresarial: MASTERS INTERNATIONAL UK LTD Cidade/País: Elstree, Herts - Reino Unido Local de Embarque/País de Saída da Mercadoria: 380 Centennial Avenue, Centennial Park, Elstree, Herts, WD6 3TJ – UK
Local de destino da mercadoria:	
DADOS DO PRODUTO Nome / Marca Comercial: VETORYL _____ mg preencher N° da Licença no MAPA: * Peso Líquido (kg): * NCM: 30043990 Finalidade da importação: <input type="checkbox"/> 1- Substância sujeita a controle especial ou produto que a contenha (CPV/DFIP) <input type="checkbox"/> 2 - Produto Semi-acabado (CPV/DFIP) <input type="checkbox"/> 3 - Farmoquímico para comercialização para fabricantes (SEFIP/DDA) <input type="checkbox"/> 4 - Farmoquímico para fabricação de partida piloto (SEFIP/DDA) <input type="checkbox"/> 5 - Amostra para pesquisa ou experimentação científica (CPV/DFIP) <input type="checkbox"/> 6 - Amostra para análises laboratoriais (CPV/DFIP) <input type="checkbox"/> 7 - Amostra para programa oficiais (CPV/DFIP) <input type="checkbox"/> 8 - Por pessoa física para uso individual (SEFIP/DDA) - marcar com X esta opção <input type="checkbox"/> 9 - Material Biológico, agente infeccioso e semente -Experimentação (CPV/DFIP) <input type="checkbox"/> 10 - Material Biológico, agente infeccioso e semente - Fabricação (CPV/DFIP)	
Princípio Ativo: TRILOSTANO _____ mg preencher Forma farmacêutica e de apresentação: cápsula / caixa com 30 unidades DCB ou DCI ou CAS da substância: 13647-35-3 Temperatura de conservação (°C): Ambiente Descrição do Material e volume da embalagem: 6 (SEIS) caixas sendo cada caixa no tamanho de 3,5cm x 6cm x 11cm e volume de 30 gramas. Cada caixa possui 3 blisters, sendo cada blister com 10 cápsulas	Contém OGMs ou derivados: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não marcar com X opção não Nome Comum do OGM: Nome Científico do OGM: Nome Comercial do OGM: Evento de Transformação do OGM:
OUTRAS INFORMAÇÕES : -Indicações de uso: tratamento de hiperadrenocorticismo canino - produção excessiva de cortisol - Uso contínuo -Espécie Animal a que se destina: canina	
Composição do produto (preenchimento obrigatório apenas no caso de importação com finalidades 1,2, 9 e 10):	
Nome do Produto acabado onde a substância será utilizada: ----	
N° da licença no MAPA do produto acabado onde a substância será utilizada: ----	
TERMO DE RESPONSABILIDADE E COMPROMISSO e O importador acima identificado assume a veracidade das informações especificadas neste requerimento e compromete-se a utilizar o produto de acordo com a finalidade informada.	

_____/_____/_____ **preencher**
(Local e Data)

_____ **preencher e assinar**
(Identificação, Assinatura e CPF do Representante Legal)

O estabelecimento importador acima identificado cumpriu as exigências prescritas na Instrução Normativa a que se subordina este requerimento, portanto fica autorizada a importação.

_____/_____/_____
(Local e Data) (Identificação e Assinatura do FFA)

Três vias do requerimento deverão ser confeccionadas, duas das vias com a receita do Médico Veterinário são protocoladas no andar térreo da SFA e uma via do requerimento volta para o interessado, com o número do processo (protocolo da SFA).

Encaminhar também a receita de acordo com a dose que o paciente vai receber - recomendação do próprio fiscal.

Como os requerimento terão que ser protocolados no térreo, por orientação da Chefa do SEFIP, isso levará um pouco mais de tempo para ser analisado de 10 dias 1 mês.

MAPA em SÃO PAULO
Rua Treze de Maio, 1558 - 4 andar- Telefone-011-3251-0400- Fax:
011-3251-5742- CEP 01327-002 São Paulo- SP

Proprietários de outros estados deverão comparecer no MAPA de seu estado/sua cidade.

ANEXO 2

VETERINARY PRESCRIPTION



This Prescription is for: **HYPERADRENOCORTICISM (CUSHING'S SYNDROME)**

Name of animal:

Owner's name:

Owner's address: _____ Zipcode:

To be completed by Veterinary Surgeon

Number of repeats: 1 2 3 4 5 PRN (Circle as appropriate)

Products Required

Product Name:

Quantity

Dosage Instructions

(with strength & pack size)

VETORYL _____ mg - 30 CAPSULES ____ (_____) PACKS

Prescribing Veterinary Surgeon

Name:

—

Name of Practice:

Address:

City: _____ State: _____ Zipcode:

Phone number: _____

Fax number:

I declare that this prescription is for animal under my care:

Signature: _____

Date: _____, _____ **2009**

Masters UK, 380 Centennial Avenue, Centennial Park, Elstree, Hertfordshire WD6 3TJ - UK

ANEXO 3

**CONSENTIMENTO DO CLIENTE PARA
DÉBITO NO CARTÃO DE CRÉDITO****Nome do titular do cartão:**

Identidade: _____ **CPF:** _____

Numero do cartão de crédito: _____

Credit card: VISA () MasterCard () **Data de validade:**

Valor total: US\$ _____**Endereço:** _____**Apto:** _____**Bairro:** _____ **Cidade:** _____

Estado: _____ **CEP:**

Telefone: _____**Paciente:**

Medicamento: Vetoryl _____ mg**Quantidade:** _____ (_____) caixas

Autorizo a Masters International Limited, localizada a 380 Centennial Avenue, Centennial Park, Elstree, Hertfordshire WD6 3TJ - UK a debitar o valor, supracitado, referente à aquisição de medicamento.

_____ / _____
_____ / _____

Assinatura (proprietário do cartão)

Data

Masters UK, 380 Centennial Avenue, Centennial Park, Elstree, Hertfordshire WD6 3TJ - UK