LUCIANA ARIOLI MASCHIETTO

Perfil de esteróides sexuais em cães com hiperadrenocorticismo – Aspectos de diagnóstico e correlações clínicas

São Paulo

2007

LUCIANA ARIOLI MASCHIETTO

Perfil de esteróides sexuais em cães com hiperadrenocorticismo – Aspectos de diagnóstico e correlações clínicas

Dissertação apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária

Departamento:

Clínica Médica

Área de Concentração:

Clínica Veterinária

Orientador:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson

São Paulo
2007

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.1865
FMVZ

Maschietto, Luciana Arioli
Perfil de esteróides sexuais em cães com hiperadrenocorticismo – Aspectos de diagnóstico e correlações clínica / Luciana Arioli Maschietto. – São Paulo : L. A. Maschietto, 2007.
88 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Clínica Médica, 2007.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Veterinária.
Área de concentração: Clínica Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson.

1. Hiperadrenocorticismo. 2. Cães. 3. Hormônios sexuais. 4. Esteróides sexuais. I. Título.

ERRATA

MASCHIETTO, L. A. **Perfil de esteróides sexuais em cães com hiperadrenocorticismo – Aspectos de diagnóstico e correlações clínicas.** [Sexual steroids profile in dogs with hyperadrenocorticism – Diagnostic trait and clinical relations]. 2007. 88f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

Folhas	Parágrafo	Linha	Onde se lê	Leiase
Resumo	1	5	88f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) -	88 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) -
Abstract	1	5	84 . Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) -	88 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) -

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Comissão Bioética

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Perfil dos esteróides sexuais em cães com hiperadrenocorticismo - aspectos de diagnóstico e correlações clínicas", protocolo nº579/2004, utilizando número não determinado de cães, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado "ad referendun".

(We certify that the Research "Sexual steroids profile in dogs with hyperadrenocorticism - clinical and diagnostic correlation", protocol number 579/2004, indeterminate number of dog, under the responsibility of Prof. Dr. Carlos Eduardo Larsson, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechny of University of São Paulo and was approved "ad referendun", meeting).

São Paulo, 05 de janeiro de 2005

Profª Drª Júlia Maria Matera
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87 - 05508-000 - Cid. Univ. "Armando de Salles Oliveira"
Fones: (011) 3091-7671/3091-7676 Fax: (011) 3032-2224

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: MASCHIETTO, Luciana Arioli

Título: Perfil de esteróides sexuais em cães com hiperadrenocorticismo – Aspectos de diagnóstico e correlações clínicas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária

Data: ___/___/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____Instituição: _____

Assinatura: _____Julgamento: _____

Prof. Dr. _____Instituição: _____

Assinatura: _____Julgamento: _____

Prof. Dr. _____Instituição: _____

Assinatura: _____Julgamento: _____

Aos meus pais, **Edinéia e Nivaldo**, que estiveram presentes em todos os momentos da minha vida, pelo amor incondicional, por me fazerem uma pessoa feliz, obrigada por me escolherem como filha! Amo vocês!

À minha irmã e melhor amiga, **Giovana**, por tudo que me ensinou, pela coragem e determinação. Tenho muito orgulho de você.

Ao grande amor da minha vida, **Alexandre**, amante, amigo, conselheiro e felizes para sempre. Amo-te até o infinito!

À minha querida professora, mentora, madrinha e amiga **Márcia Jericó**, responsável pela minha formação acadêmica e paixão pela endocrinologia, por todos seus ensinamentos profissional e pessoal e por acreditar em mim.

Ao maior dos mestres, Professor **Carlos Eduardo Larsson**, pela paciência, pelos ensinamentos e orientação. Meu eterno agradecimento pela confiança depositada em mim.

AGRADECIMENTOS

Às minhas amigas de pós-graduação, Tati e Marcinha, pelo incentivo, pela cumplicidade, pelo "suporte psicológico", pelo companheirismo, por terem me auxiliado inúmeras vezes no atendimento dos animais, e pela grande amizade que nasceu junto com o mestrado.

À Mary Otsuka, que me incentivou, auxiliou e despertou meu interesse pela dermatologia.

Aos meus colegas de pós-graduação, Luiz, Ângela, Simone, Ana Balda, Bibi, Carlão, Rita e Éricka, pelo apoio, pelas sugestões, pela ajuda no atendimento de alguns animais, pelos conselhos e principalmente pela amizade.

A todos enfermeiros do hospital veterinário, em especial Toninho e Carlitos que me auxiliaram na contenção e colheita de sangue dos animais.

Às amigas Leila e Khadine pelos ótimos momentos de descontração e pela amizade.

Aos veterinários contratados, residentes e estagiários que contribuíram com este trabalho de alguma forma, em especial a Júlia Habu e Khadine pela atenção na triagem dos casos.

Aos meus amigos especiais e professores Karen dv e Fernando, pela confiança depositada desde o início da graduação, pela paciência, pelos ensinamentos, e principalmente pela amizade.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP auxílio sem o qual não seria possível a realização desse trabalho.

Ao Laboratório de Hormônios e Genética Molecular/LIM 42 da Faculdade de Medicina da USP, à Dra. Berenice B. Mendonça e sua equipe, pelo auxílio nas determinações hormonais.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, toda equipe de Pós-graduação e professores pela oportunidade de realizar um sonho.

À bibliotecária Elza Faquim, pela correção das referências bibliográficas e execução da ficha catalográfica.

Às secretárias da Clínica Médica e da Pós-graduação, em especial a Adelaide, pela paciência, pela atenção e apoio.

Aos professores da Universidade de Santo Amaro, que participaram da minha formação acadêmica.

Aos proprietários dos animais que participaram do meu projeto, pela confiança depositada e pelo amor demonstrado a seus animais.

A todos os animais, em especial, Boni, Tim, Jinksy e Baby (*in memorian*), seres superiores, merecedores de amor e respeito, responsáveis pela minha “vocação” e amor aos animais.

À Professora Ana Carolina, pela paciência, pelas idéias e disposição que contribuíram muito para este trabalho.

Aos meus avós, pelo amor incondicional, sempre presente (mesmo nas lembranças) na minha vida.

À amiga Flávia, pela amizade, incentivo, conselhos e sempre com uma história engraçada para melhorar meu humor.

A todos os animais que fizeram parte deste trabalho, pela paciência e compreensão, pois sem saber o motivo, contribuíram com este estudo.

RESUMO

MASCHIETTO, L. A. **Perfil de esteróides sexuais em cães com hiperadrenocorticismo – Aspectos de diagnóstico e correlações clínicas.** [Sexual steroids profile in dogs with hyperadrenocorticism – Diagnostic trait and clinical relations]. 2007. 88f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

As enfermidades endócrinas, notadamente o hiperadrenocorticismo, têm grande importância dentre os quadros mórbidos que acometem a espécie canina. A produção excessiva de ACTH pode, nas adrenais, estimular o aumento não só de glicocorticóides, mas também de hormônios sexuais. Os objetivos do presente estudo foram: avaliar as concentrações séricas dos hormônios esteroidais sexuais (progesterona, 17-hidroxiprogesterona, testosterona e androstenediona), em cães com hiperadrenocorticismo de decurso natural (não iatrogênico) e em cães hígidos; e correlacionar as alterações do perfil esteroidal sexual em cães com hiperadrenocorticismo às manifestações clínicas tegumentares e sistêmicas. Foram utilizados 14 cães com hiperadrenocorticismo endógeno e 15 cães hígidos, os quais compuseram o Grupo controle. O Grupo 1 (animais com hiperadrenocorticismo) foi submetido às determinações bioquímicas, hematimétricas, exame de urina, ultra-sonografia abdominal e ao teste de supressão com dexametasona em dose baixa com colheita basal e oito horas após supressão. Tanto os animais doentes (Grupo 1) quanto aqueles hígidos do (Grupo 2) foram submetidos ao teste de estimulação com ACTH com determinação dos esteróides sexuais no momento zero e após uma hora da administração do fármaco. Os achados mais freqüentes nos animais doentes foram: polidpsia, poliúria, polifagia, cansaço fácil, intolerância ao exercício, abdômen abaulado, hepatomegalia e alterações dermatológicas. As alterações laboratoriais encontradas nos cães com hiperadrenocorticismo foram: hiperfosfatasemia alcalina, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, leucocitose por neutrofilia, linfopenia, eosinofilia, monocitose, hipercortisolismo basal e após supressão com dexametasona. No exame de urina evidenciou-se hipostenúria, bacteriúria e glicosúria. Na ultra-sonografia, adrenomegalia e hepatomegalia foram os achados mais freqüentes. As determinações dos esteróides sexuais foram realizadas nos dois grupos e os valores

detectados nos animais hígidos serviram de comparação com aqueles enfermos onde foram observados, no momento basal, aumentos de testosterona (três cães) e 17-hidroxiprogesterona (um cão). Após o estímulo com ACTH observou-se aumento da testosteronemia em três cães, da 17-OHP em cinco animais e em um hiperprogesteronemia.

Palavras-chave: Hiperadrenocorticismo. Cães. Esteróides Sexuais. Hormônios sexuais.

ABSTRACT

MASCHIETTO, L. A. **Sexual steroids profile in dogs with hyperadrenocorticism – Diagnostic trait and clinical relations.** [Perfil de esteróides sexuais em cães com hiperadrenocorticismo – Aspectos de diagnóstico e correlações clínicas]. 2007. 84 f. Tese (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

The endocrine disorders, especially hyperadrenocorticism, has notorious importance among all the diseases that affect the canine species. The high production of ACTH can stimulate the adrenals to produce highly amount of glicocorticoid and sexual hormones. The aim of this study were: determine the serum concentration of sexual hormones (progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone and androstenedione) in dogs with natural hyperadrenocorticism (not iatrogenic) and in health dogs, and correlate the alterations between sexual steroids in dogs with hyperadrenocorticism and the clinical manifestations of skin and systemic. It was selected 14 dogs with natural hyperadrenocorticism and 15 healthy dogs that were the control group. The group 1 (dogs with hyperadrenocorticism) were submitted to bioquimical determination, CBC, urine test, abdominal ultrasonography and the low dose of dexamethasone suppression test, with two gather, basal and eight hours after use of dexamethasone. Both Group 1 and 2 were submitted to ACTH stimulation test with determination of sexual steroids at first moment (zero moment) and after one hour of ACTH. The most often find on group 1 (dogs with hyperadrenocorticism) were: polydpsia, polyuria, polyphagia, high exhaustion exercise intolerance, pot belly abdomen, hepatomegaly and the dermatologic alterations. The laboratorial alterations on Group 1 were: high alkaline phosphatase, high triglycerides, high cholesterol, leukocytosis, neutrofilia, linfopenia, eosinofilia, monocytosis, high basal cortisol and after suppression with dexamethasone. At the urine test hypostenuria, high prevalence of bacteria and glicosúria. At ultrasonography adrenomegaly and hepatomegaly were most frequently finds. The sexual steroids rating were done in both groups and the results of healthy dogs (Group 2) were used of reference values of comparison with sickness dogs (Group 1), at zero moment were

seen the rise of values of testosterone (tree dogs) and 17-hydroxyprogesterone (one dog). After stimulations of ACTH were seen the rise of testosterone on tree dogs, the 17-hydroxyprogesterone in five dogs e the progesterone in one dog.

Key words: Hyperadrenocorticism. Dogs. Sexual Steroids. Sexual Hormones.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Alterações dermatológicas observadas nos 14 animais do Grupo 1 FMVZ-USP (2005-2006). **44**

Tabela 2 - Valores individualizados, médias e desvios padrão de determinações séricas de colesterol, triglicérides, fosfatase alcalina dos 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006) **46**

Tabela 3 - Valores individualizados, médias e desvios padrão de determinações séricas de cortisol basal e oito horas após a supressão com dexametasona em dose baixa (0,01 mg/kg/iv) de 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006) **47**

Tabela 4 - Resultados dos exames de urina de 14 animais com HAC-FMVZ-USP. (2005-2006)..... **49**

Tabela 5 - Valores individualizados, médias e desvios padrão do eritrograma de 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006) **50**

Tabela 6 - Valores individualizados, médias e desvios padrão do leucograma de 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006) **51**

Tabela 7 - Valores (em centímetros) das mensurações das adrenais (individualizadas, médias, mediana e desvios padrão) realizadas quando do exame ultra-sonográfico de 13 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006)..... **52**

Tabela 8 - Valores individualizados (médias, desvios padrão, mínimos, máximos, medianas e p*) das determinações séricas dos hormônios sexuais de animais com HAC (Grupo 1) pré-aplicação de ACTH (valores pré-ACTH). FMVZ-USP (2005-2006)..... **54**

Tabela 9 - Valores individualizados (médias, desvios padrão, mínimos, máximos, medianas e p*) das determinações séricas dos hormônios sexuais de animais com HAC (Grupo 1) após-aplicação de ACTH (valores pré-ACTH). FMVZ-USP (2005-2006)..... **55**

Tabela 10 - Valores individualizados (médias, desvios padrão, mínimos, máximos, mediana e p*) das determinações séricas dos hormônios sexuais de animais hígidos (Grupo 2) pré-aplicação de ACTH (valores pré-ACTH). FMVZ-USP (2005-2006) **56**

Tabela 11 - Valores individualizados (médias, desvios padrão, mínimos, máximos, mediana e p*) das determinações séricas dos hormônios sexuais de animais hígidos (Grupo 2) após-aplicação de ACTH (valores pré-ACTH). FMVZ-USP (2005-2006) **57**

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Caracterização de animais hiperadrenocorticoideos (Grupo 1) segundo a definição racial, idade (anos), sexo e condição sexual – FMVZ-USP (2005-2006) **40**

Quadro 2 - Caracterização de animais hígidos (Grupo 2) segundo a definição racial, idade (anos), sexo e condição sexual – FMVZ-USP (2005-2006) **41**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação da biossíntese de esteróides (esteroidogênese) pelo córtex da adrenal, a partir da molécula do colesterol. (Adaptado de Chastain e Ganjman, 1986). **24**

Figura 2 - Principais alterações coligidas pela anamnese de 14 animais (Grupo 1) com HAC. FMVZ-USP (2005-2006) **42**

Figura 3 - Principais alterações evidenciadas pelos exames físicos de 14 animais (Grupo 1) com HAC. FMVZ-USP (2005-2006) **43**

Figura 4 - Principais alterações e enfermidades dermatológicas observadas nos exames físicos de 14 animais (Grupo 1) com HAC. FMVZ-USP (2005-2006) **44**

Figura 5 - Concentrações séricas de colesterol, triglicérides e fosfatase alcalina de 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006) **48**

Figura 6 - Níveis séricos de cortisol basal e 8 horas após supressão com dexametasona em dose baixa de 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006) **48**

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....20

2 OBJETIVOS.....31

3 MATERIAL E MÉTODOS.....32

3.1 AMOSTRAGEM.....**32**

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NOS GRUPOS.....**33**

3.3 ANAMNESE, EXAMES FÍSICOS E COMPLEMENTARES.....**33**

3.3.1 Anamnese.....**33**

3.3.2 Exame Físico.....**34**

3.3.3 Exames Laboratoriais.....**34**

3.3.3.1 Hemograma.....**34**

3.3.3.2 Bioquímica sérica.....**35**

3.3.3.3 Exame de urina.....**35**

3.3.4 Determinações hormonais.....**35**

3.3.4.1 Teste de supressão com dexametasona em dose baixa.....**35**

3.3.4.2 Teste de estimulação com ACTH.....**36**

3.3.5 Exame ultra-sonográfico.....**37**

4 RESULTADOS.....38

5 DISCUSSÃO.....59

5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA.....**59**

5.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....**66**

5.3 AVALIAÇÃO POR IMAGENS ULTRA-SONOGRÁFICAS..... **71**

5.4 DETERMINAÇÕES HORMONAIS.....**72**

6 **CONCLUSÕES.....77**

REFERÊNCIAS.....78

APÊNDICES

1 INTRODUÇÃO

A endocrinologia é o ramo da ciência biológica que estuda a ação dos hormônios, bem como o funcionamento dos principais órgãos endócrinos, abrangendo tanto o conhecimento do mecanismo de ação hormonal nos tecidos e órgão alvo, como as manifestações clínicas resultantes das endocrinopatias (WILSON; FOSTER, 1985). A endocrinologia foi definida também como uma ciência que trata da integridade química do corpo (ZERBE, 1999).

As terminologias que definem essa ciência, endocrinologia e hormônio, são originadas das seguintes palavras gregas: “endo” (interno), “krino” (separar, diferenciar) e “hórmon” (excitar) e foram pioneiramente empregados a partir dos estudos de Starling (1905) e de Pender, em 1908 (CHASTAIN; GANJAM, 1986). A função do sistema endócrino é proporcionar ao organismo a capacidade de manter a integração funcional dos diversos tecidos especializados (NORRIS, 1986).

A primeira referência registrada de mensageiros químicos nos fluidos do corpo foi atribuída a Hipócrates ao redor do ano 400 a.C. Aristóteles na mesma época descreveu os efeitos da castração em homens e nos pássaros, mas não atribuiu essa perda a substâncias “humorais”. No primeiro século d.C., Celsus (10 d.C.) e Areataeus (100 d.C.) descreveram os sintomas clínicos da *diabetes mellitus* (CHASTAIN; GANJAM, 1986).

Pouco ocorreu na endocrinologia após o ano 1000. Em 1564, Eustaquio, de origem italiana, foi o primeiro a definir as glândulas adrenais. Graaf, na Holanda, descreveu em 1668 a estrutura dos testículos e dos sacos vesiculares do ovário em 1672. O termo hormônio foi aplicado primeiro por Bayliss e Starling em 1905, como

referência a uma substância gastrointestinal – a secretina – que é produzida pelo suco pancreático.

Em 1932 um cirurgião de Boston, Harvey Cushing, observou a relação entre adenomas basófilos da adeno-hipófise e a hiperplasia adrenocortical bilateral.

Até a década de 70 a endocrinologia concentrava-se no estudo sobre a reprodução dos animais domésticos de cães e gatos para o entendimento de doenças endócrinas humanas. Em 1977, Siegel publicou o primeiro livro voltado exclusivamente à endocrinologia dos pequenos animais, intitulado “Endocrine diseases of the dog” (JERICÓ, 1998). Isso impulsionou a publicação de diversos trabalhos, levando a endocrinologia a um dos terrenos mais produtivos da ciência veterinária.

Assim como na medicina humana, as endocrinopatias na medicina veterinária têm grande importância em termos de ocorrência de quadros mórbidos. Sua incidência é de aproximadamente 10 - 20% nos cães atendidos em instituições norte-americanas e de 14% nos animais atendidos no Serviço de Dermatologia do Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo (LARSSON, 1984).

As enfermidades endócrinas mais freqüentes na população canina são aquelas sediadas nas glândulas tireóide e adrenal, notadamente o hipotireoidismo e o hiperadrenocorticismo, que correspondem a 60% de todas as enfermidades endócrinas atendidas nos hospitais veterinários do hemisfério norte (CHASTAIN; GANJAM, 1986; FELDMAN; NELSON, 1996).

O hiperadrenocorticismo (HAC), conhecido pelo epônimo de Síndrome de Cushing, é uma condição clínica causada por elevadas concentrações de cortisol no sangue circulante. Esta síndrome foi reconhecida pela primeira vez em 1939 em cães e

atualmente tem diagnóstico freqüente nas clínicas veterinárias. Acredita-se que a incidência nos cães seja maior em humanos atualmente (ZERBE, 1999).

As glândulas adrenais são um par de órgãos endócrinos, localizadas no tecido retroperitoneal ao longo dos pólos craniais mediano dos rins. Em cães de porte médio cada glândula mede aproximadamente 20x10x5 mm. A adrenal esquerda é um pouco maior que a glândula direita. As duas juntas pesam cerca de 1g.

Anatomicamente, cada adrenal consiste de duas porções, a externa, chamada de cortical, que macroscopicamente apresenta coloração amarelada devido ao alto conteúdo lipídico, e a interna ou medular, de coloração marrom-avermelhada devido à abundância de vasos sangüíneos. Embriologicamente cada glândula tem uma dupla origem e, na realidade, são duas glândulas endócrinas combinadas dentro de um mesmo envoltório constituído por uma cápsula de tecido conjuntivo. O córtex tem origem mesodérmica, enquanto a medula deriva do tecido ectodérmico cromafínico. Histologicamente, a camada cortical pode ser dividida em três zonas celulares distintas: glomerular (multiforme), fasciculada e reticular. A glomerular é uma zona celular subcapsular estreita que se caracteriza pela presença de cordões enrodilhados ou grupos de célula poliédricas, produtoras dos mineralocorticóides (aldosterona). A zona fasciculada consiste em cordões alongados de células poliédricas, anastomosadas entre si, que sintetizam glicocorticóides. A zona reticular, por sua vez, é constituída por células menores, mas semelhantes àquelas encontradas na zona fasciculada. Essas células estão dispostas em cordões celulares irregulares, anastomosados entre si, seguindo um padrão reticular. E são essas células as responsáveis pela produção de hormônios sexuais masculinos e femininos (KEMPPAINEN; BEHREND, 1997).

Essas zonas são primariamente reguladas pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), produzido pela hipófise, através de estimulação pelo hormônio liberador da corticotropina (CRH), originado no hipotálamo. O ACTH é um polipeptídeo, composto por 39 aminoácidos, gerado a partir de grande molécula precursora, a pro-opiomelanocortrofina (POMC). No interior das células da hipófise, responsáveis pela síntese de ACTH (corticotrófos), o RNA mensageiro orienta a síntese da molécula precursora. O pró-hormônio termina, então, sendo processado em fragmentos distintos, biologicamente ativos como lipotropinas, endorfinas e o hormônio estimulador dos melanócitos (MSH) (MCKENNA et al., 1997).

Os hormônios esteroidais produzidos pelas adrenais são derivados da molécula de colesterol (núcleo ciclopentanoperidrofenantreno). Como já dito, os principais hormônios secretados pelo córtex adrenal estão agrupados em três classes: os glicocorticóides, os mineralocorticóides, e os esteróides sexuais. As lipoproteínas plasmáticas são a principal fonte de colesterol para que ocorra a esteroidogênese. A figura 1 mostra as principais etapas na formação dos importantes produtos esteróides do córtex adrenal: cortisol, aldosterona, e androgênios. Todas estas etapas ocorrem em duas organelas da célula, as mitocôndrias e o retículo endoplasmático.

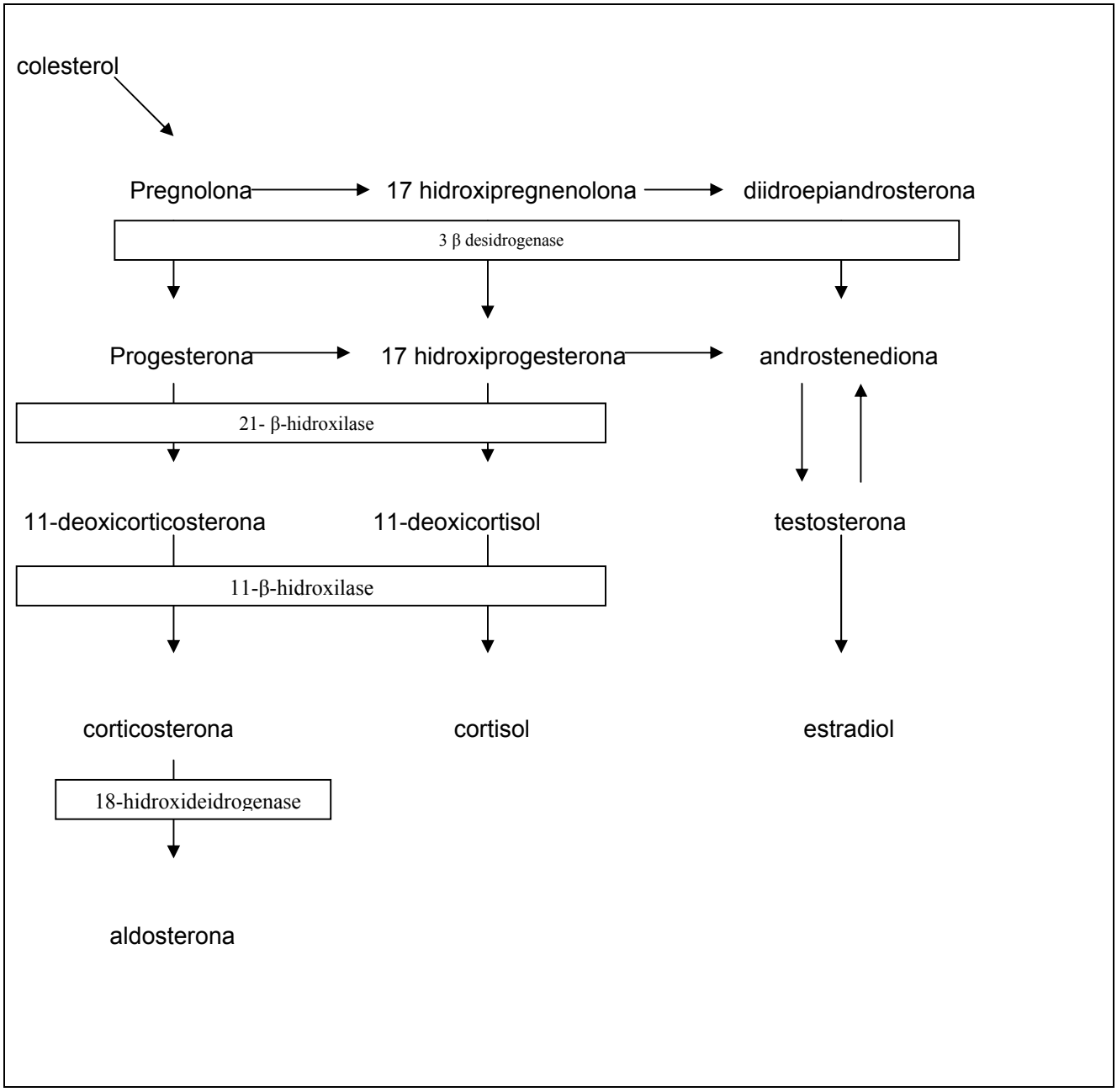

Figura 1- Representação da biossíntese de esteróides (esteroidogênese) pelo córtex da adrenal, a partir da molécula do colesterol. (Adaptado de Chastain e Ganjman, 1986)

Cada etapa é catalisada por um sistema enzimático específico. Mesmo uma alteração em uma única enzima pode causar a formação de tipos bastante diferentes de hormônios.

Os glicocorticóides agem no metabolismo de carboidratos estimulando a gliconeogênese no fígado, diminuindo a taxa de utilização da glicose pelas células e, conseqüentemente, promovendo aumento nos níveis glicêmicos do organismo. Atuam no metabolismo protéico, reduzindo as reservas de proteínas em todas as células, excetuando-se aquelas do fígado, e, no metabolismo dos lipídeos, mobilizando ácidos graxos do tecido adiposo, estimulando a lipólise.

Os mineralocorticóides, representados pela aldosterona, possuem efeito sobre a reabsorção tubular do sódio e a secreção tubular do potássio, levando a um aumento na quantidade total de sódio no líquido extracelular e diminuição do potássio.

E finalmente, os andrógenos adrenais são responsáveis pelo início do desenvolvimento dos órgãos sexuais e por sua maturação.

A função primária da glândula adrenal é a de manter adequadamente as concentrações de glicocorticóides e mineralocorticóides, todavia, tal como já mencionado, pode sintetizar todas as classes de hormônios esteroidais, incluindo os sexuais. (ROSENTHAL; PETERSON, 1996; FRANK et al., 2003).

Os androgênios inibem a mitose epidérmica, diminuem a produção de melanina, aumentam o número de glândulas sebáceas e, conseqüentemente, a produção de sebo. Também são responsáveis pela caracterização (fenótipo) do macho. A progesterona tem ação imunossupressora. Os compostos progestacionais podem ter efeitos androgênios, sinandrogênicos e antiandrogênicos, dependendo do sítio de ligação com os receptores (NELSON, 1995).

A atuação de ACTH no córtex adrenal leva à rápida síntese e secreção de glicocorticóides. A estimulação crônica leva à hiperplasia e hipertrofia adrenocorticais; por outro lado a deficiência de ACTH resulta em diminuição da esteroidogênese, sendo

acompanhada pela atrofia da adrenocortical, redução do peso da glândula, e diminuição do conteúdo de proteínas e ácidos nucléicos.

A hiperfunção adrenal possui duas origens distintas. A grande maioria dos casos está relacionada com adenomas da porção distal da hipófise levando à secreção excessiva de ACTH. Como conseqüência, os animais apresentam hiperplasia bilateral das adrenais. A outra origem é a dos tumores adrenocorticais funcionantes, que secretam quantidades excessivas de cortisol, independentemente do controle hipofisário. Assim, os produtos esteróides destes tumores suprimem as concentrações do ACTH circulante no sangue, atrofiando a cortical da adrenal contra lateral não envolvida. Os adenomas hipofisários são responsáveis por 85% da casuística dos animais com HAC, sendo que, apenas 20% deles são macroadenomas com potencial para levar a uma compressão ou invasão de estruturas adjacentes.

O hiperadrenocorticismo (HAC) envolvendo o aumento na produção de cortisol constitui-se em quadro sindrômico bastante comum. É costumeiramente acompanhado de poliúria, polidpsia, polifagia, abdômen pendular, hepatomegalia e atrofia muscular. Como marcadores cutâneos têm-se a alopecia ou a rarefação pilosa, ambas não pruriginosas. Também podem ser notados: adelgaçamento da pele, telangiectasia, comedos, calcinose cutânea, lesões “milium-simile”, verrucosidade, petéquias, hematomas e sufusões em região de venipunção e nas proeminências ósseas. Não são raras as piodermites e demodiciose secundando o quadro. As alterações tegumentares podem ser as primeiras manifestações sintomáticas da doença (FRANK et al., 2001). Trata-se de uma endocrinopatia bastante comum em cães geriátricos, podendo acometer também felinos, furões, cavalos e o homem, porém em menor freqüência (ZERBE, 1999).

O animal sob suspeita de sofrer de HAC deve ser minuciosamente avaliado antes que sejam efetivados os custosos procedimentos endócrinos específicos. Os exames iniciais devem incluir: hemograma, exame de urina, perfil bioquímico, ultra-sonografia abdominal, e, finalmente, os níveis cortisolemicos basais e pós-supressão com dexametasona em dose baixa. Dessa forma, o diagnóstico poderá ser estabelecido. O diagnóstico por imagem é de grande auxílio nos casos de HAC. O ultra-som (US) abdominal é realizado rotineiramente.

A produção excessiva de cortisol resulta em uma série de anormalidades laboratoriais. No hemograma pode-se observar neutrofilia, monocitose, e principalmente linfopenia e eosinopenia. No exame de urina os achados mais comuns são as hipostenúria, em 85% dos casos, bacteriúria, em 50%, e glicosúria, em 5%. Em relação à bioquímica sangüínea, a hiperfosfatasemia alcalina é evidenciada em 95%, seguida pela hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (FELDMAN, 1995).

Vários testes diagnósticos podem e devem ser usados para avaliar a função das glândulas adrenais e do chamado eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, de modo a auxiliar no diagnóstico da doença e na diferenciação do HAC hipófise-dependente daquele adrenal-dependente. Dentre eles, aquele considerado por muitos como de primeira escolha é o teste de supressão da adrenal com dexametasona em dose baixa. A dexametasona é um potente glicocorticóide sintético que, quando administrado em pequenas doses, normalmente suprime a liberação de ACTH e, conseqüentemente, de cortisol. Portanto, esse teste estriba-se no fato de que o eixo hipófise-adrenal, o qual controla a secreção de ACTH e, conseqüentemente, de cortisol, mostra-se resistente à supressão induzida pela dexametasona nos cães com HAC. A dexametasona não elicia

reação cruzada com os testes para cortisol, o que permite a documentação do efeito (FELDMAN, 1995).

As determinações hormonais são realizadas através do radioimunoensaio, que envolve a introdução de um hormônio marcado, ligado a um isótopo radioativo – normalmente o I 125 – em uma reação imunológica competitiva entre o hormônio natural, não marcado, e o anticorpo anti-hormônio. O princípio do método é o de uma reação imunológica entre o hormônio (antígeno) e o anticorpo. Com a introdução do hormônio marcado, este último irá competir com o hormônio natural pelo mesmo anticorpo, em igualdade de condições, uma vez que as moléculas são idênticas. Dependendo da maior ou menor concentração de hormônio natural no fluido biológico a ser testado, a ligação do anticorpo com o hormônio marcado ocorrerá em proporções inversas, uma vez que as concentrações desses são constantes. Uma vez que a radiação emitida pelo radioisótopo é mensurável, mesmo que em proporções mínimas, pode-se estabelecer uma correlação inversa entre a quantidade de hormônio a ser determinada e a radiação detectada (YALLOW, 1985; BOLTON; HUNTER, 1986).

A produção excessiva de ACTH pode, nas adrenais, estimular o aumento não só de glicocorticóides, mas também de hormônios sexuais. A atividade da enzima 17α hidroxilase, que resulta na síntese de 17 hidroxiprogesterona (17OHP), é estimulada pelo ACTH. O metabólito da 17 OHP pela ação da 21-hidroxilase e 11-hidroxilase, resulta em 11-deoxicortisol, cortisol e nos hormônios sexuais androgênios (NORMAN et al., 1999). Dessa forma, condições mórbidas que aumentem a produção de ACTH, tal como o HAC hipofisário relacionado à neoplasia hipofisária, podem levar ao aumento na síntese de 17 OHP e de seus metabólitos, isto é, dos esteróides sexuais (FRANK et al., 2001; SYME et al., 2001).

Aliando-se ao fato de que o HAC é evento comum na espécie canina, outro aspecto importante é que as alopecias endócrinas associadas a desequilíbrios de hormônios sexuais de origem adrenal são problemas já descritos e encontrados em cães de pelame longo, a exemplo do Poodle, Pomeranio, Chow – Chow, Samoiedo e Keeshonds. Acomete jovens adultos e ocorre igualmente em machos ou fêmeas, castrados ou inteiros (SCHMEITZEL; LOTHROP, 1990). Os sintomas clínicos consistem na progressiva perda de pelame levando à alopecia total, em região cervical, coccígea, perineal, da face posterior de membros pélvicos e, por último, no tronco. Secundariamente à alopecia, a pele torna-se hiperpigmentada (FRANK et al., 2003). Este tipo de produção excessiva de hormônios sexuais pelas adrenais já foi descrito em cães, gatos, furões e humanos (SYME et al., 2001), sendo inclusive prescrito, nestes quadros, o tratamento com o'p' DDD. O o'p' DDD (Mitotane ®) constitui-se em droga adrenocorticolítica amplamente usada para o tratamento de produção excessiva de cortisol.

Devido à alta prevalência de HAC canino e às constatadas alopecias de origem adrenal retrocitadas, parece lógico que a hipercortisolemia oriunda da maior atividade adrenal deva estar associada ao hiperandrogenismo, ou qualquer outra forma de excesso de hormônios sexuais. A produção exagerada de cortisol pode ou não estar relacionada à produção adrenal exagerada de hormônios sexuais (FRANK et al., 2001). O mecanismo preciso de controle da produção de andrógeno não está, ainda, bem definido. O ACTH, em parte, é responsável por isso (CUNNINGHAM; MC KENNA, 1994). Em trabalho realizado com cães alopécicos, da raça Lulu da Pomerânia, machos ou fêmeas, determiram-se as concentrações séricas dos hormônios sexuais, além de outros hormônios, tanto a basal como aquelas após-estímulo com ACTH. Os resultados

obtidos, tanto em valores basais como daqueles detectados após o estímulo, foram muito superiores ao considerado normal para a espécie (FRANK et al., 2003).

Na rotina da clínica dermatológica, com relativa freqüência, depara-se com quadros alopécicos, não inflamatórios, parciais ou totais, não pruriginosos, que afligem os proprietários, preocupando-os tendo em vista uma aventada etiologia infecciosa, transmissível aos contactantes humanos.

Quando da compilação da bibliografia medico veterinária nacional, não se depara com trabalhos que determinem os níveis sangüíneos de hormônios sexuais produzidos em concomitância com os quadros de HAC canino hipófise dependente. Na tentativa de preencher tal lacuna, objetiva-se:

2 OBJETIVOS

- avaliar as concentrações séricas dos hormônios esteroidais sexuais (progesterona, 17-hidroxiprogesterona, testosterona e androstenediona), em cães com hiperadrenocorticismo de decurso natural (não iatrogênico) endógeno.
- avaliar as concentrações séricas dos hormônios esteroidais sexuais (progesterona, 17-hidroxiprogesterona, testosterona e androstenediona), em cães hígidos.
- correlacionar as alterações do perfil esteroidal sexual em cães com hiperadrenocorticismo às manifestações clínicas tegumentares e sistêmicas.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 AMOSTRAGEM

A amostragem foi composta por vinte e nove animais, da espécie canina, atendidos no Serviço de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica e do Hospital Veterinário (HOVET) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP) e em clínica veterinária particular, reunidos em dois grupos, a saber:

- Grupo 1: quatorze animais manifestando sintomas, com resultados de determinações laboratoriais compatíveis com hiperadrenocorticismo endógeno e que foram submetidos a determinações dos hormônios sexuais, basal e pós-estimulação com ACTH (progesterona, 17-hidroxiprogesterona, testosterona e androstenediona).
- Grupo 2: quinze animais, hígidos, não portadores de endocrinopatias, que foram submetidos a determinações dos hormônios sexuais, basal e pós-estimulação com ACTH (progesterona, 17-hidroxiprogesterona, testosterona e androstenediona).

Todos os animais enfermos foram avaliados clinicamente por meio de anamnese, exames físicos e complementares, como a determinação de colesterol, triglicérides, fosfatase alcalina, glicemia, exame de urina; além do hemograma e do

teste de supressão com dexametasona. Em 13 (92,8%) daqueles animais enfermos (Grupo 1) realizaram-se exames ultra-sonográficos.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NOS GRUPOS

Não houve restrições raciais, sexuais (inteiros ou castrados) ou etárias para a constituição dos dois Grupos. Porém, quando da seleção dos animais que compuseram o Grupo 2, escolheram-se aqueles com raça, sexo e condição sexual semelhantes àquelas dos animais do Grupo 1, a fim de se obter populações homogêneas, ou seja, amostragem de distribuição normal.

3.3 ANAMNESE, EXAMES FÍSICOS E COMPLEMENTARES

3.3.1 Anamnese

Inquiriu-se a respeito de antecedentes mórbidos ou de terapia pretérita, queixa principal, início e evolução do quadro, presença de manifestações clínicas, tais como polifagia, polidpsia, poliúria, ganho de peso, queda de pêlo, intolerância a exercício e regularidade estral. Também foram realizadas inquirições de ordem geral, que abordaram os demais sistemas orgânicos, para o diagnóstico de eventuais outras doenças sistêmicas concomitantes ou de base.

3.3.2 Exame Físico

O exame físico constituiu-se na determinação da freqüência cardíaca e respiratória, inspeção das mucosas, palpação dos linfonodos, mensuração da temperatura retal, avaliação do grau de hidratação e palpação abdominal; além do exame dermatológico.

3.3.3 Exames Laboratoriais

Todos os exames laboratoriais, a seguir arrolados, foram executados no Serviço de Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica e do HOVET da FMVZ-USP.

3.3.3.1 Hemograma

Após a anti-sepsia do local da venipunção, foram colhidos 2,0 ml de sangue, por punção da veia jugular ou cefálica, acondicionando-os, de imediato, em tubos para colheita providos de vácuo[1], com EDTA (3,6mg) como anticoagulante. As contagens globais de hemácias e leucócitos, bem como a determinação de hemoglobina, foram realizadas utilizando-se sistema automatizado[2]. O volume globular foi determinado pela técnica do microhematócrito, em centrífuga[3]. A contagem

[1] Becton Dickinson
[2] Marca Serono modelo System 9020 AX
[3] Celm modelo MH

diferencial de leucócitos foi realizada por microscopia de luz[4] em esfregaços de sangue elaborados “in natura”, corados segundo a técnica de Rosenfeld.

3.3.3.2 Bioquímica sérica

Amostras de sangue (4,0 ml), colhidas por punção das veias jugular ou cefálica, e centrifugadas a 1700 δ para a obtenção do soro destinado à realização dos testes dos perfis hepático e lipídico. O perfil hepático foi determinado pela dosagem sérica de fosfatase alcalina[5]. Já o lipídico foi avaliado pela dosagem sérica de colesterol[6] e triglicérides[7]. O resultado das diferentes provas bioquímicas foi determinado por analisador bioquímico automático[8].

3.3.3.3 Exame de urina

A urina foi colhida por cistocentese e processada segundo Larsson (1982).

3.3.4 Determinações hormonais

3.3.4.1 Teste de supressão com dexametasona em dose baixa (0,01mg/Kg):

[4] Microscópio Carl Zess Jenamed 2
[5] FA: método cinético colorimétrico segundo S.C.E. (Kit Ames/ Bayer).
[6] CHOD-PAP Enzi-color- Merk
[7] Método enzimático Sera-Pak (Bayer)
[8] Analisador bioquímico Technicon- Bayer modelo RA- 100

Para confirmação da suspeita de HAC, executou-se o teste de supressão com dose baixa de dexametasona, após 12 horas de jejum alimentar, através de colheita de amostra sérica basal e, após 8 horas da aplicação intravenosa de 0,01mg/Kg de glicocorticóide sintético[9].

3.3.4.2 Teste de estimulação com ACTH

Somente após a confirmação do hiperadrenocorticismo, pelos exames retro citados e antes que se iniciasse a terapia indicada, os animais doentes do Grupo 1 (n= 14) e os hígidos do Grupo 2 (n= 15) foram submetidos ao teste de estimulação com ACTH para determinar a produção dos esteróides sexuais das adrenais. Inicialmente os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas. Colheram-se, então, amostras de sangue (4ml) por venipunção da veia jugular, centrifugadas a 1700 δ, para obtenção de soro. Foi aplicado, pela via intravenosa, o ACTH[10] (5µg/ Kg) e, após uma hora, procedeu-se nova colheita. Os soros das duas amostras pareadas foram congelados à temperatura de 5ºC negativos, em recipientes apropriados para posterior determinação sérica dos hormônios: 17 hidroxiprogesterona (OHP)[11], progesterona[12], testosterona[13] e androstenediona[14]. As determinações hormonais foram realizadas, pelo método de radioimunoensaio validados para a espécie canina, no Laboratório de Hormônios e Genética Molecular/LIM 42 da Faculdade de Medicina da USP.

[9] Azium (solução injetável – Schering-Plough Veterinária – 2mg/ml)
[10] Synacthène (Novartis 0,25mg/1ml)
[11] Coat a Count 17-hidroxiprogesterona, DPC, USA.
[12] Coat a Count Progesterona, DPC, USA.
[13] Coat a Count Testosterona, DPC, USA.
[14] Coat a Count Androstenediona, DPC, USA.

3.3.5 Exame ultra-sonográfico

O exame ultra-sonográfico abdominal foi realizado pelo Serviço de Diagnóstico por Imagem do Departamento de Cirurgia e do Hospital Veterinário (HOVET-USP), sempre pelo mesmo técnico, com o aparelho TOKIMEC CS-3030, em 13 animais do Grupo 1.

As glândulas adrenais foram avaliadas quanto ao tamanho e homogeneidade. Suas dimensões foram analisadas através das mensurações do polo caudal (diâmetro maior) e do comprimento (maior eixo crânio-caudal) das glândulas, direita e esquerda, em plano longitudinal.

4 RESULTADOS

No Grupo 1, constituído por 14 animais da espécie canina com diagnóstico estabelecido de hiperadrenocorticismo (HAC), 12 (85,7%) eram de raça definida (seis Poodles, cinco Teckeis e um Terrier brasileiro) e dois (14,3%) daqueles não tinham perfeita definição racial. Em relação ao sexo, 10 (71,5%) eram fêmeas e quatro (28,5%) eram machos (Quadro 1). Dos quais, respectivamente, cinco (50%) e um (25%) eram castrados.

A faixa etária dos animais do Grupo 1 variou de seis a 14 anos, com média de idade de 10,6 anos (Quadro 1).

O Grupo 2 foi constituído por 15 cães hígidos que serviram de padrão para comparação dos resultados das determinações de hormônios sexuais com aquelas dos enfermos.

Dos 15 animais hígidos que compuseram o Grupo 2, 11 (73,3%) tinham plena definição racial (cinco Teckeis e seis Poodles) e quatro (26,6%) eram sem raça definida. Em relação ao sexo, 10 (66,7) eram fêmeas e cinco (33,3) eram machos. Dos quais, respectivamente, cinco (50%) e um (20%) eram castrados (Quadro 2).

A faixa etária dos animais do Grupo 2 variou entre de seis e 14 anos, com média de idade de 9,9 anos (Quadro 2).

Na anamnese, as principais queixas relatadas pelos proprietários dos animais do Grupo 1 foram: polifagia (100%), polidpsia e poliúria (100%), intolerância a exercícios (100%), cio irregular (80%), alteração dermatológica (64%), tosse (50%), cansaço fácil (50%) e ganho de peso (36%) . Na figura 2, pode-se observar essa distribuição disposta em gráfico.

No exame físico, realizado em todos os 14 animais hiperadrenocorticoideos, as alterações mais costumazes foram: abdômen abaulado e hepatomegalia (100%), seguido pelas alterações dermatológicas (100%), atrofia da musculatura (71%) e testicular (33%) e exoftalmia (14%). Esses achados podem ser observados na figura 3.

Ainda, durante o exame físico dos animais do Grupo 1, foram observadas as seguintes alterações ou enfermidades dermatológicas: atrofia cutânea (85,7%), hiperpigmentação (64,2%), comedos (57,1%), telangiectasia (50%), alopecia/ rarefação pilosa (35,7%), piodermite (35,7%), verrucosidade (35,7%), lesões mílium “símile” (28,5%), demodiciose (7,1%) e calcinose cutânea (7,1%). Tais achados estão representados na figura 4 e na tabela 1.

Canino – nome (Prontuário nº)	Definição racial	Idade (anos)	Sexo
1 - Sheik (158007)	Teckel	12	Macho (n/c)
2 - Pampi (155605)	Poodle	13	Fêmea (c)
3 - Sunny (162589)	Poodle	13	Fêmea (c)
4 - Simba (164670)	Teckel	11	Fêmea (n/c)
5 - Tico (164788)	Poodle	12	Macho (n/c)
6 - Pitu (146096)	Poodle	7	Fêmea (n/c)
7 - Catuxa (166454)	Poodle	10	Fêmea (n/c)
8 - Puppy (166901)	Teckel	7	Fêmea (c)
9 - Kika (134208)	Teckel	11	Fêmea (c)
10 - Mika (167336)	Teckel	6	Macho (n/c)
11 - Bolinha (167474)	Terrier brasileiro	11	Macho (c)
12 - Dara (167831)	Poodle	12	Fêmea (n/c)
13 - Chiquinha (34291)	SRD	9	Fêmea (c)
14 - Aici (114178)	SRD	14	Fêmea (n/c)

n/c : não castrado **c : castrado** **SRD: sem raça definida**

Quadro 1 - Caracterização de animais hiperadrenocorticoideos (Grupo 1) segundo a definição racial, idade (anos), sexo e condição sexual – FMVZ-USP (2005-2006)

Canino – nome (Prontuário nº)	Definição racial	Idade (anos)	Sexo
15 - Napoleão	Teckel	11	Macho (n/c)
16 - Dara	Poodle	9	Fêmea (c)
17 - Paquita	Teckel	12	Fêmea (c)
18 - Baby	Poodle	13	Fêmea (n/c)
19 - Rambo	SRD	10	Macho (n/c)
20 - Mel	Poodle	8	Fêmea (n/c)
21 - Bibi	Poodle	11	Fêmea (n/c)
22 - Teka	Teckel	8	Fêmea (c)
23 - Mila	Poodle	14	Fêmea (c)
24 - Sal	Teckel	6	Macho (n/c)
25 - Barão	SRD	8	Macho (c)
26 - Naná	Poodle	9	Fêmea (n/c)
27 - Vira	SRD	10	Fêmea (c)
28 - Duque	Teckel	7	Macho (n/c)
29 - Princesa	SRD	13	Fêmea (n/c)

n/c : não castrado **c : castrado** **SRD: sem raça definida**

Quadro 2 - Caracterização de animais hígidos (Grupo 2) segundo a definição racial, idade (anos), sexo e condição sexual – FMVZ-USP (2005-2006)

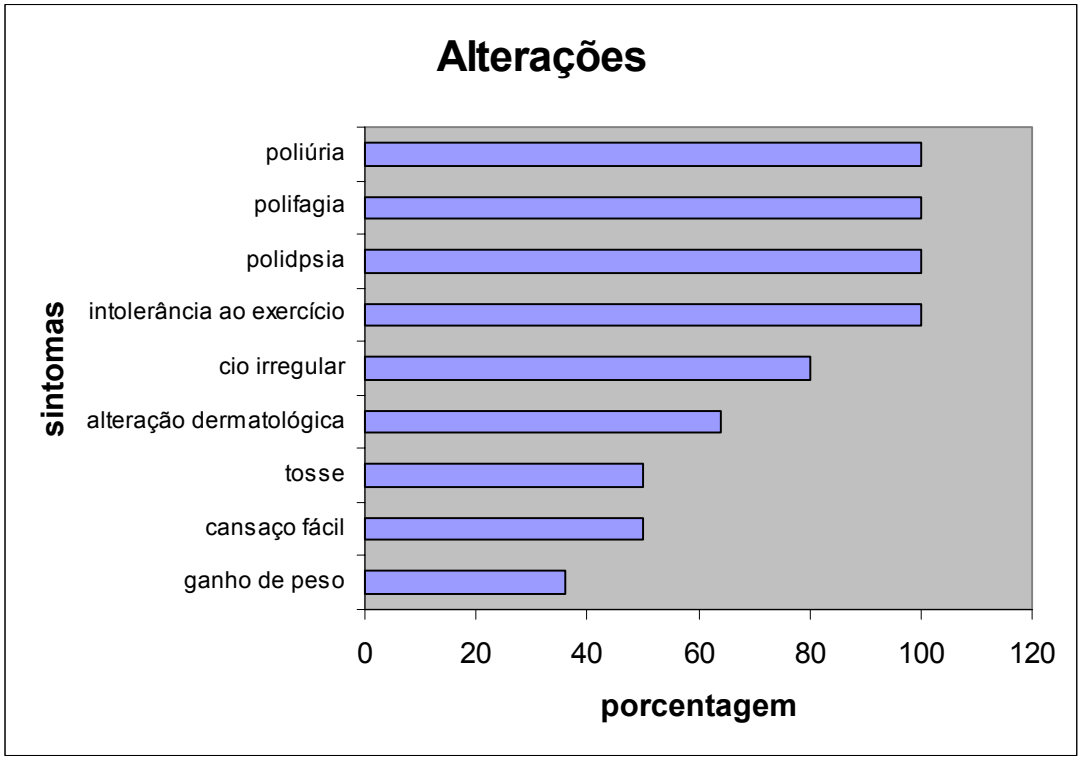

Figura 2 - Principais alterações coligidas pela anamnese de 14 animais (Grupo 1) com HAC. FMVZ-USP (2005-2006)

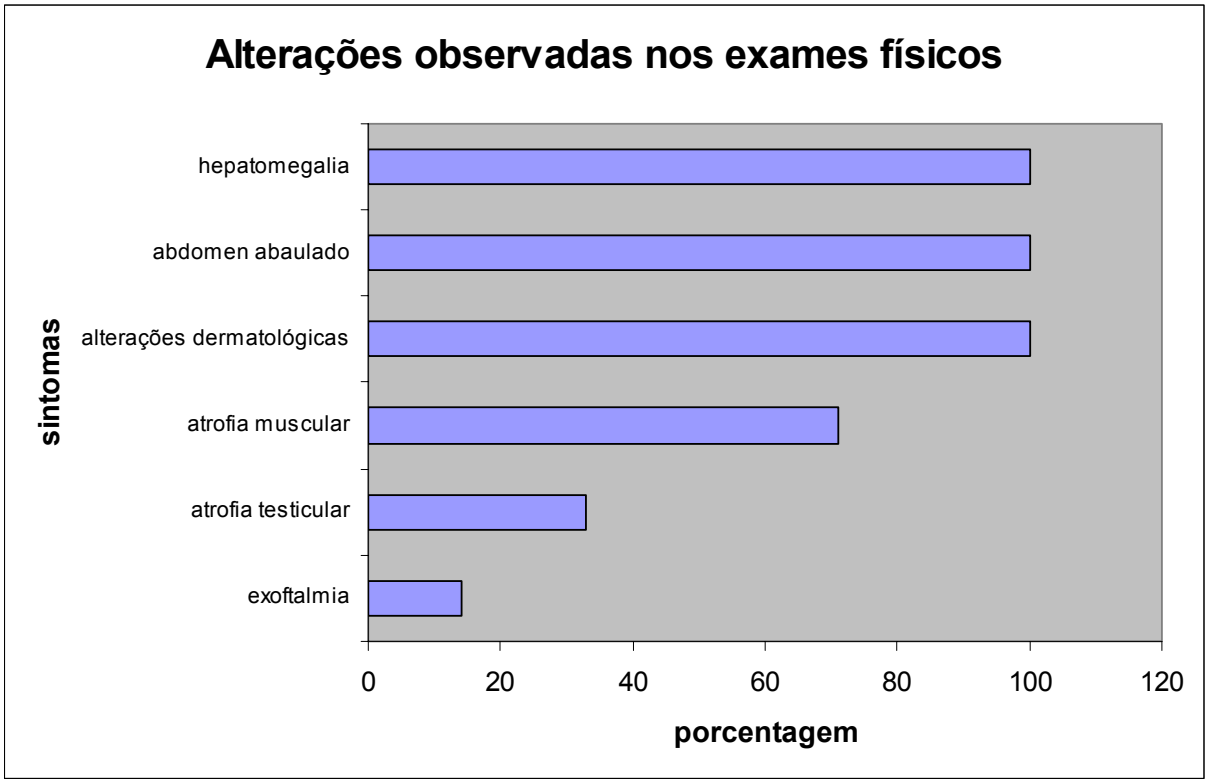

Figura 3 - Principais alterações evidenciadas pelos exames físicos de 14 animais (Grupo 1) com HAC. FMVZ-USP (2005-2006)

Tabela 1: Alterações dermatológicas observadas nos 14 animais do Grupo 1 FMVZ-USP (2005-2006).

Animal	Atrofia cutânea	Hiper-pigmentação	Come-dos	Telangiec-tasia	Alopecia/ raref.pilosa	Pioder-mite	Verruco-sidade	Lesões milium "símile"	Demodi-ciose	Calcinose cutânea
Sheik	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Pampi	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não
Sunny	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não
Simba	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Tico	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Pitu	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Catuxa	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não
Puppy	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Kika	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Mika	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Bolinha	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Dara	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
Chiquinha	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Aici	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não

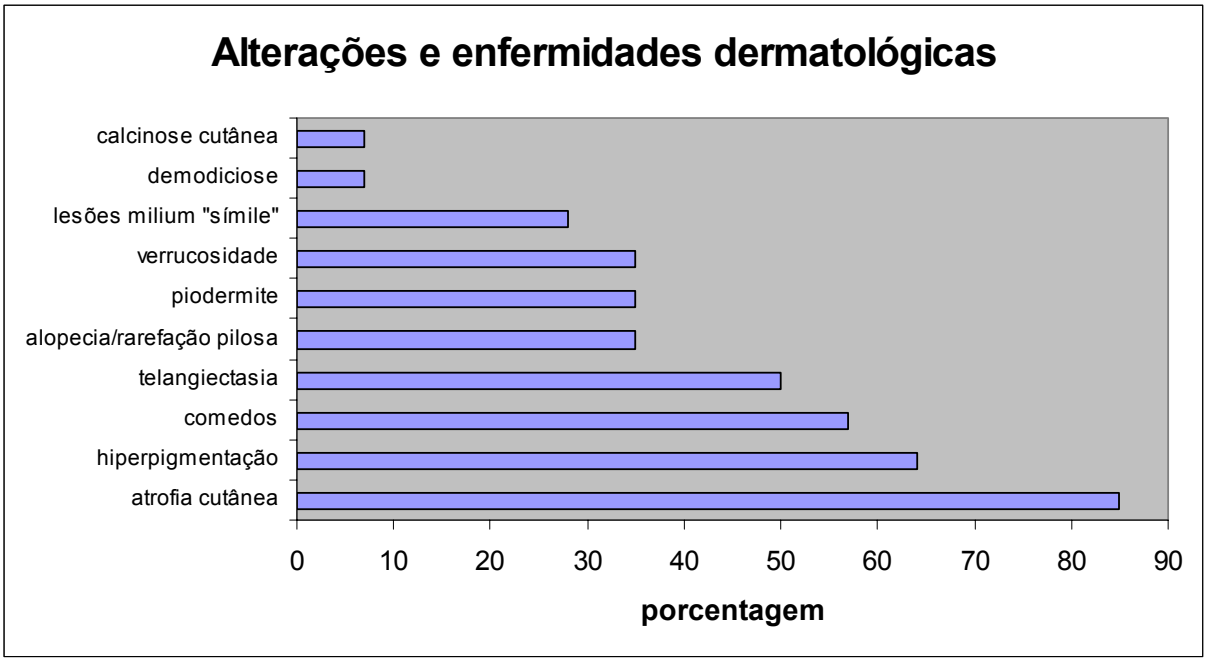

Figura 4 - Principais alterações e enfermidades dermatológicas observadas nos exames

físicos de 14 animais (Grupo 1) com HAC. FMVZ-USP (2005-2006)

Puderam-se executar exames complementares, bioquímicos e hormonais, em 14 dos cães hiperadrenocorticoideos (Tabelas 2 e 3, Figuras 5 e 6).

Na síntese dos resultados, constatou-se que, dos 14 cães do Grupo 1, oito (57,1%), 11 (78,5%) e 14(100%) animais apresentaram (Tabela 2 e Figura 5), respectivamente, hipercolesterolemia (Sheik, Tico, Catuxa, Puppy, Bolinha, Dara, Chiquinha e Aici), hipertrigliceridemia (Sheik, Pampi, Tico, Pitu, Catuxa, Puppy, Kika, Mika, Dara, Chiquinha e Aici) e hiperfosfatasemia alcalina (Sheik, Pampi, Sunny, Simba, Tico, Pitu, Catuxa, Puppy, Kika, Mika, Bolinha, Dara, Chiquinha e Aici). Onze (78,5%) cães apresentaram níveis cortisolêmicos basais, já durante a avaliação pré-supressão, acima dos parâmetros considerados como normais (Sheik, Pampi, Sunny, Simba, Tico, Catuxa, Kika, Mika, Bolinha, Dara e Chiquinha). Os animais (Tabela 3 e Figura 6), na sua totalidade, demonstraram, oito horas após supressão com dexametasona, níveis de cortisol plasmático superiores a 1,4 µg/dl, compatíveis, portanto, com hiperadrenocorticismo (Sheik, Pampi, Sunny, Simba, Tico, Pitu, Catuxa, Puppy, Kika, Mika, Bolinha, Dara, Aici e Chiquinha).

Na tabela 4 dispõem-se os achados dos exames de urina realizados, destacando-se apenas dados referentes à densidade urinária e à presença de glicosúria e bacteriúria, já que inexistiram outras alterações físicas, químicas e sedimentoscópicas. Em 100% dos animais doentes foram observados hipostenúria e bacteriúria.

Em relação ao eritrograma (Tabela 5), todos os valores e índices hematimétricos apresentavam-se dentro dos parâmetros de normalidade. Já no

leucograma (Tabela 6) observaram-se dois animais (14,2%) apresentando leucocitose (Pitu e Aici). Em valores absolutos, três animais (21,4%) apresentando neutrofilia (Pampi, Pitu e Aici), oito (57,1%) com linfopenia (Sunny, Simba, Tico, Kika, Mika, Bolinha, Dara e Aici), um (7,1%) com eosinofilia (Pitu) e, finalmente, cinco (35,7%) com monocitose (Pampi, Pitu, Catuxa, Mika e Aici).

Frente aos achados laboratoriais referidos e sinteticamente analisados, pôde-se confirmar o cabal diagnóstico de hiperadrenocorticismo, pressuposto em função das clássicas manifestações sintomáticas e lesionais que os animais apresentavam na primo consulta.

Tabela 2 - Valores individualizados, médias e desvios padrão de determinações séricas de colesterol, triglicérides, fosfatase alcalina dos 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006)

Animal	*Colesterol (mg/dl)*	*Triglicérides (mg/dl)*	*Fosfatase alcalina (U/L)*
Sheik	393	202	352
Pampi	243	307	3.442
Sunny	278	78	646
Simba	273	156	577
Tico	437	284	1.135
Pitu	180	292	261
Catuxa	596	444	698
Puppy	563	233	3.737
Kika	299	418	789
Mika	272	213	8.582
Bolinha	316	157	306
Dara	438	382	1.735
Chiquinha	313	775	985
Aici	393	598	875
Média	**357**	**324**	**1.723**
Desvio padrão	**120**	**188**	**2.255**
Valores de referência[15]	**100-300**	**100-200**	**0-88**

[15] Serviço de Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica / HOVET-USP (2007).

Tabela 3 - Valores individualizados, médias e desvios padrão de determinações séricas de cortisol basal e oito horas após a supressão com dexametasona em dose baixa (0,01 mg/kg/iv) de 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006)

	Cortisol (µg/dl)	
Animal	***Pré-supressão***	***Pós-supressão***
Sheik	5,46	2,79
Pampi	6,50	3,91
Sunny	8,90	6,70
Simba	4,50	3,54
Tico	5,38	3,37
Pitu	3,40	2,68
Catuxa	5,40	3,95
Puppy	3,99	4,27
Kika	6,90	3,01
Mika	5,80	5,54
Bolinha	7,79	7,50
Dara	6,80	3,50
Chiquinha	6,42	2,70
Aici	3,80	2,90
Média	**5,79**	**4,03**
Desvio padrão	**2**	**2**
Valores de referência[16]	**1,0-4,0**	**<1,4**

[16] Serviço de Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica / HOVET-USP (2007).

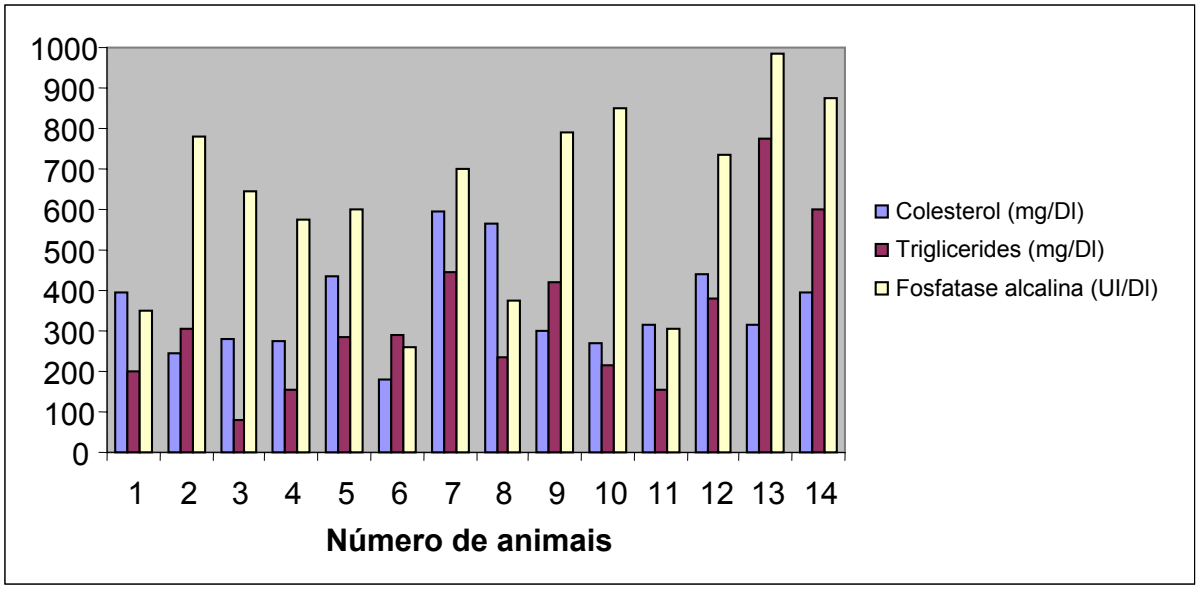

Figura 5 - Concentrações séricas de colesterol, triglicérides e fosfatase alcalina de 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006)

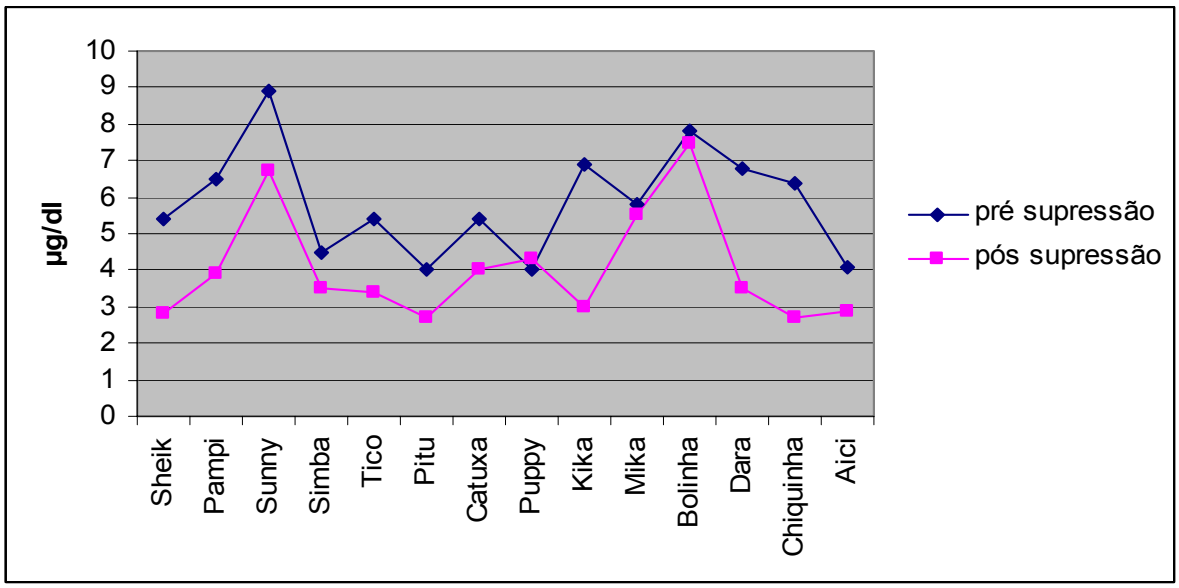

Figura 6 - Níveis séricos de cortisol basal e 8 horas após supressão com dexametasona em dose baixa de 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006)

Tabela 4 - Resultados dos exames de urina de 14 animais com HAC-FMVZ-USP (2005-2006)

Animal	*Densidade*	*Bacteriúria*	*Glicosúria*
Sheik	1.005	presente	negativo
Pampi	1.011	presente	negativo
Sunny	1.014	presente	negativo
Simba	1.009	presente	positivo
Tico	1.015	presente	negativo
Pitu	1.020	presente	negativo
Catuxa	1.008	presente	negativo
Puppy	1.012	presente	negativo
Kika	1.009	presente	negativo
Mika	1.010	presente	positivo
Bolinha	1.010	presente	negativo
Dara	1.009	presente	negativo
Chiquinha	1.007	presente	negativo
Aici	1.006	presente	negativo
Valores de referência[17]	**1.025-1.040**	**Ausente [18]**	**negativo**

[17] Serviço de Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica / HOVET-USP (2007).

[18] Colheita por cistocentese

Tabela 5 - Valores individualizados, médias e desvios padrão do eritrograma de 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006)

Animal	Hemácias milhões/mm3	Hematócrito %	Hemoglobina g/%	VCM fl	HCM pg	CHCM %
Sheik	7,3	47	18	73,9	25,2	34,7
Pampi	7,4	47	17,2	76	25,2	32
Sunny	7,2	44	14,7	75,2	22,9	33,6
Simba	7,4	40	18	68	26	34,3
Tico	7,2	37	14	65,4	25,4	33,8
Pitu	7,1	37	15	64,9	24,3	34,9
Catuxa	7,5	37	16,9	75,9	22,9	32,1
Puppy	7,3	42	17,2	76,7	26	31,6
Kika	6,9	37	18,3	77	25,9	31
Mika	7	45	19	68,8	22,3	32,4
Bolinha	6,5	40	17,5	72,3	24,8	34,8
Dara	7,4	45	16,9	75,1	23,6	35,2
Chiquinha	6,4	43	16,3	73,2	25,6	32
Aici	7,4	39	18,3	74	26,2	33,2
Média	**7,1**	**41,4**	**16,9**	**72,6**	**24,8**	**31**
Desvio Padrão	**0,3**	**5,7**	**1,5**	**4,1**	**1,5**	**8,3**
Valores de Referência[19]	**5,0-8,0**	**37-54**	**12,0-19,0**	**60,0-77,0**	**22,0-27,0**	**31,0-36,0**

[19] Serviço de Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica / HOVET-USP (2007).

Tabela 6 - Valores individualizados, médias e desvios padrão do leucograma de 14 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006)

	Leucócito	Neutrófilo		Eosinófilo		Linfócito		Monócito	
Animal	/mm³	valor relativo(%)	valor absoluto	valor relativo(%)	valor absoluto	valor relativo(%)	valor absoluto	valor relativo(%)	valor absoluto
Sheik	8.100	64	5.184	9	729	25	2.025	2	162
Pampi	15.000	81	12.150	3	450	10	1.500	6	900
Sunny	14.000	82	11.480	3	420	10	1.400	5	700
Simba	9.800	79	7.742	3	294	15	1.470	3	294
Tico	7.500	76	5.700	8	600	14	1.050	2	150
Pitu	16.000	74	11.840	6	960	13	2.080	7	1.120
Catuxa	14.000	76	10.640	3	420	13	1.820	8	1.120
Puppy	13.200	82	10.824	1	132	15	1.980	2	264
Kika	7.900	84	6.636	2	158	10	790	4	316
Mika	13.700	84	11.508	3	411	3	411	10	1.370
Bolinha	10.000	79	7.900	2	200	12	1.200	7	700
Dara	12.600	85	10.710	1	126	10	1.260	4	504
Chiquinha	13.400	78	10.452	1	134	18	2.412	3	402
Aici	15.300	81	12.393	3	459	8	1.224	8	1.224
Média	**12.178**	**78,9**	**9.654**	**3,4**	**392**	**12,5**	**1.473**	**5**	**659**
Desvio Padrão	**2.924**	**5,4**	**2.493**	**2,5**	**247**	**5,1**	**547**	**2,6**	**421**
Valores de Referência[20]	**6.000-15.000**	**55-80**	**3.000-11.800**	**1-9**	**0-750**	**13-40**	**1.500-5.000**	**1-6**	**0-800**

Apenas 13 (92,8%) dos 14 animais do Grupo 1 foram submetidos ao exame ultra-sonográfico. Os resultados da mensuração das adrenais encontram-se dispostos na tabela 7.

[20] Serviço de Laboratório Clínico do Departamento de Clínica Médica / HOVET-USP (2007).

Tabela 7 - Valores (em centímetros) das mensurações das adrenais (individualizadas, médias, medianas e desvios padrão) realizadas quando do exame ultra-sonográfico de 13 animais com HAC. FMVZ-USP (2005-2006)

	Direita		***Esquerda***	
Animal	***polo caudal***	***comprimento***	***polo caudal***	***comprimento***
Sheik	0,5	2,6	0,6	1,7
Pampi	0,5	2,9	0,8	2,8
Sunny	1,5	3,4	1,0	2,8
Simba	0,9	2,5	0,9	2,3
Tico	0,8	2,1	…	…
Pitu	1,1	2,4	1,0	2,8
Catuxa	0,7	1,8	0,6	1,7
Puppy	1,2	3,5	1,1	2,9
Kika	0,6	2,0	0,7	2,0
Mika	0,9	3,0	0,8	3,3
Bolinha	1,0	2,8	0,9	2,0
Dara	0,5	1,4	0,5	1,6
Aici	0,5	1,9	0,5	1,6
Média	***0,8***	***2,4***	***0,7***	***2,1***
Mediana	***0,8***	***2,5***	***0,7***	***2,0***
Desvio Padrão	***0,3***	***0,6***	***0,2***	***0,8***
Valores de Referência[21]:	***0,4***	***1,6***	***0,4***	***1,6***

A adrenal direita pôde ser visualizada nos 13 cães (100%), e a esquerda foi observada em 12 cães (92%). Todas as adrenais examinadas apresentavam-se com contornos regulares.

Os valores médios e comprimentos de polo caudal das glândulas adrenais foram: de 0,8 e 2,4 centímetros (adrenal direita) e de 0,72 e 2,1 centímetros (adrenal esquerda).

Comparando os valores de referência retro citados, em relação à adrenal direita, a medida do polo cranial dos animais estava, em média, aumentada em 100% relativamente ao padrão referencial. Quanto ao comprimento médio, 92,4% dos animais

[21] Hiperadrenocorticismo e hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da histopatologia cutânea e da ultra-sonografia abdominal e cervical como metodologia diagnóstica. Viviane de Marco, 2001 (Mestrado em Clínica Veterinária).

tinham-no com valores bem acima do valor de referência, já que apenas a fêmea “Dara” apresentava mensuração dentro dos parâmetros de normalidade. Na adrenal esquerda, em relação ao polo caudal, todos aqueles tiveram, na medida executada, valores superiores aos normais. No comprimento, apenas dois (15,3%), “Dara” e “Aici”, apresentavam-no dentro da normalidade.

A avaliação ultra-sonográfica permitiu, também, que fossem observadas a topografia e a morfometria visceral, notadamente de fígado e adrenais. Esse exame foi empregado com o fito de se constatarem possíveis modificações presentes nos animais portadores daquele quadro mórbido. Tal avaliação por imagem resultou nas seguintes constatações: hepatomegalia em 100% dos casos, deposição de material ecodenso (lama biliar e/ou cálculos) em vesícula biliar nos cães “Sheik, Pampi, Kika, Bolinha e Mika” (38%) e calcificação de vísceras no animal “Mika” (7%).

Os resultados das determinações laboratoriais dos hormônios sexuais dos animais com HAC (Grupo 1) e daqueles animais hígidos (Grupo 2) estão distribuídos nas tabelas 8 a 11, a seguir dispostas.

Em relação ao Grupo 1, no momento pré-ACTH (Tabela 8), três (21,4%) animais apresentaram aumento nos valores de testosterona (Sheik, Tico e Mika) e um (7,1%) animal exibiu aumento da 17-hidroxiprogesterona (Dara). As determinações de androstenediona e progesterona permaneceram dentro da normalidade.

Após a estimulação com ACTH, no Grupo 1 (Tabela 9) obtiveram-se as seguintes alterações: três (21,4%) animais apresentaram aumento nos valores de testosterona (Sheik, Tico e Mika), cinco (35,7%), aumento da 17-hidroxiprogesterona (Sunny, Pitu, Catuxa, Bolinha e Dara) e um (21,4%), aumento na progesterona (Sunny). Os valores de androstenediona permaneceram dentro da normalidade.

No Grupo 2, nenhum animal apresentou valores acima da normalidade nos momentos pré-ACTH (Tabela 10) e pós-ACTH (Tabela 11).

Tabela 8 - Valores individualizados (médias, desvios padrão, mínimos, máximos, medianas e p*) das determinações séricas dos hormônios sexuais dos animais com HAC (Grupo 1) pré-aplicação de ACTH (valores pré-ACTH). FMVZ-USP (2005-2006)

	Testosterona	*Androstenediona*	*17OHP*	*Progesterona*
Animal	*ng/dL*	*ng/mL*	*ng/mL*	*ng/mL*
Sheik	270	0,3	0,3	0,1
Pampi	20	0,2	0,7	0,2
Sunny	20	0,3	0,2	3,0
Simba	47	0,2	0,4	0,1
Tico	267	0,2	0,4	0,1
Pitu	33	0,1	0,6	0,1
Catuxa	22	0,3	1,9	0,9
Puppy	20	0,1	0,1	0,2
Kika	20	0,1	0,2	0,1
Mika	288	0,2	0,3	0,1
Bolinha	20	0,2	0,1	0,1
Dara	35	0,4	3,9	0,5
Chiquinha	20	0,1	0,1	0,1
Aici	50	0,1	0,2	0,1
Média	**80,9**	**0,2**	**0,6**	**0,1**
Desvio padrão	**105,8**	**0,1**	**1,0**	**0,2**
Mínimo	**20**	**0,1**	**0,1**	**0,1**
Máximo	**288**	**1,0**	**3,9**	**0,9**
Mediana	**27,5**	**0,2**	**0,3**	**0,1**
p*	**0,7**	**0,2**	**0,7**	**0,8**
Valores de Referência:	**20-266**	**0,1-1,0**	**0,1-2,3**	**0,1-6,0**

(*) nível descritivo do teste não – paramétrico de Mann-Whitney

Tabela 9 - Valores individualizados (médias, desvios padrão, mínimos, máximos, medianas e p*) das determinações séricas dos hormônios sexuais de animais com HAC (Grupo 1) após aplicação de ACTH (valores pós-ACTH). FMVZ-USP (2005-2006)

	Testosterona	*Androstenediona*	*17OHP*	*Progesterona*
Animal	*ng/dL*	*ng/mL*	*ng/mL*	*ng/mL*
Sheik	310	0,5	3,2	2,5
Pampi	20	0,4	3,3	3,1
Sunny	20	0,4	10,0	18,0
Simba	71	0,2	3,5	3,5
Tico	326	0,2	3,1	2,8
Pitu	42	0,3	4,7	2,6
Catuxa	34	0,4	5,0	3,4
Puppy	20	0,2	3,5	4,3
Kika	20	0,2	1,8	2,1
Mika	332	0,3	3,3	2,7
Bolinha	20	0,4	7,6	6,8
Dara	42	0,4	12,0	3,6
Chiquinha	20	0,2	1,7	2,2
Aici	62	0,2	1,5	1,9
Média	**95,6**	**0,3**	**4,59**	**4,2**
Desvio padrão	**124,2**	**0,1**	**3,1**	**4,1**
Mínimo	**20**	**0,2**	**1,5**	**1,9**
Máximo	**290**	**0,5**	**12,0**	**18,0**
Mediana	**38**	**0,3**	**3,4**	**2,9**
p*	**0,8**	**0,6**	**0,0**	**0,0**
Valores de Referência:	**20-306**	**0,1-1,8**	**0,7-4,2**	**0,1-7,9**

(*) nível descritivo do teste não – paramétrico de Mann-Whitney

Tabela 10 - Valores individualizados (médias, desvios padrão, mínimos, máximos, medianas e p*) das determinações séricas dos hormônios sexuais de animais hígidos (Grupo 2) pré-aplicação de ACTH (valores pré-ACTH). FMVZ-USP (2005-2006)

Animal	*Testosterona*	*Androstenediona*	*17OHP*	*Progesterona*
	ng/dL	*ng/mL*	*ng/mL*	*ng/mL*
Napoleão	20	0,2	0,1	0,1
Dara	20	0,2	0,1	0,1
Paquita	20	0,2	0,5	0,1
Baby	20	0,1	0,7	0,1
Rambo	20	0,2	0,1	0,1
Mel	20	0,1	0,6	0,1
Bibi	20	0,2	0,1	0,1
Teka	260	0,9	0,6	0,3
Mila	266	1,0	0,7	0,1
Sal	69	0,3	0,5	0,1
Barão	152	0,4	0,2	0,1
Naná	170	0,5	0,3	0,1
Vira	20	0,5	0,2	0,1
Duque	22	0,1	2,0	6,0
Princesa	25	0,2	2,3	0,7
Média	**74,9**	**0,3**	**0,6**	**0,5**
Desvio padrão	**90,7**	**0,2**	**0,6**	**1,5**
Mínimo	**20,0**	**0,1**	**0,1**	**0,1**
Máximo	**266,0**	**1,0**	**2,3**	**6,0**
Mediana	**20,0**	**0,2**	**0,5**	**0,1**
p*	**0,7**	**0,2**	**0,7**	**0,8**
Valores de Referência:	**20-266**	**0,1-1,0**	**0,1-2,3**	**0,1-6,0**

(*) nível descritivo do teste não – paramétrico de Mann-Whitney

Tabela 11 - Valores individualizados (médias, desvios padrão, mínimos, máximos, medianas e p*) das determinações séricas dos hormônios sexuais dos animais hígidos (Grupo 2) após aplicação de ACTH (valores pós-ACTH). FMVZ-USP (2005-2006)

Animal	Testosterona ng/dL	Androstenediona ng/mL	17OHP ng/mL	Progesterona ng/mL
Napoleão	20	0,2	1,1	1,1
Dara	20	0,2	2,0	2,0
Paquita	20	0,2	2,4	1,1
Baby	20	0,1	2,6	0,7
Rambo	20	0,2	1,9	1,8
Mel	20	0,2	2,7	0,7
Bibi	20	0,4	0,7	0,7
Teka	306	1,0	3,1	1,5
Mila	297	1,8	2,4	2,0
Sal	177	0,7	1,6	1,3
Barão	249	0,5	1,8	1,1
Naná	233	0,8	1,7	1,1
Vira	20	0,6	1,0	0,8
Duque	29	0,2	3,9	7,9
Princesa	35	0,2	4,2	0,1
Média	**99,0**	**0,4**	**2,2**	**1,6**
Desvio padrão	**115,7**	**0,4**	**1,0**	**1,7**
Mínimo	**20**	**0,1**	**0,7**	**0,7**
Máximo	**306**	**1,8**	**4,2**	**7,9**
Mediana	**20**	**0,2**	**2,0**	**1,1**
p*	**0,8**	**0,6**	**0,0**	**0,0**
Valores de Referência:	**20-306**	**0,1-1,8**	**0,7-4,2**	**0,1-7,9**

(*) nível descritivo do teste não – paramétrico de Mann-Whitney

Os resultados obtidos pela determinação dos esteróides sexuais de origem adrenal dos animais acometidos pelo hiperadrenocorticismo hipofisário (Grupo 1) e dos animais hígidos (Grupo 2) foram analisados através do teste estatístico não paramétrico de Mann-Whitney, visando testar a igualdade entre as duas amostras.

Em relação à androstenediona, houve acréscimo significativo, no Grupo 1, dos valores pré-ACTH em relação aos resultados obtidos após a aplicação do ACTH (Teste não paramétrico de Wilcoxon, p= 0,002). No Grupo 2, tal fato também ocorreu (Teste não paramétrico de Wilcoxon, p= 0,007). Não houve diferença significativa entre os Grupos em nenhum dos momentos.

No tocante à determinação de 17 hidroxiprogesterona, houve acréscimo significativo, no Grupo 1, dos valores basais relativamente ao pós-ACTH (Teste não paramétrico de Wilcoxon, p< 0,001). O mesmo foi verificado no Grupo 2 (Teste não paramétrico de Wilcoxon, p< 0,001). Ocorreu uma significativa diferença de valores no pós-ACTH entre ambos os Grupos. O Grupo 2 apresentou parâmetros hormonais menores, comparativamente àqueles do Grupo 1, após estimulação com ACTH.

Quanto à progesterona, houve acréscimo significativo nos Grupos 1 e 2 no pré relativamente ao pós-ACTH (Teste não paramétrico de Wilcoxon, p< 0,001). Não se constataram diferenças significativas nos dois Grupos no momento pré-ACTH. Porém, após a estimulação, verificaram-se evidentes diferenças, já que no Grupo 2 os valores observados foram inferiores àqueles do Grupo 1.

Os níveis testosteronêmicos, nos Grupos 1 e 2, apresentaram acréscimo significativo (Teste não paramétrico de Wilcoxon, valores de “p”, respectivamente, de 0,012 e 0,018). Destarte não houve diferenças significativas entre os Grupos em nenhum dos dois momentos.

5 DISCUSSÃO

5.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

O hiperadrenocorticismo, definido como quadro sindrômico, plurissintomático, e multilesional, caracterizado pela produção excessiva de hormônios de origem adrenal, constitui-se em endocrinopatia comum em cães. A ocorrência estimada nos Estados Unidos da América do Norte é de aproximadamente 0,1% de todas as enfermidades de cães. Dentre os hormônios produzidos em excesso por essas glândulas, quando da enfermidade adrenal, classicamente, referem-se aos glicocorticóides (cortisol); entretanto, poderá também ocorrer excessiva secreção de mineralocorticóide e de hormônios sexuais.

Os aspectos clínicos dos animais selecionados, incluídos no Grupo 1 deste estudo, são, em sua grande maioria, condizentes com aqueles descritos na literatura relativamente aos cães com hiperadrenocorticismo (MULLER et al., 1989; PANCIERA, 1994; CHASTAIN; PANCIERA, 1995; FELDMAN; NELSON, 1996; PETERSON, 2007).

Normalmente, animais idosos são os mais predispostos a essa síndrome. A idade média de surgimento é de 10 anos, sendo que 75% dos animais têm acima de nove anos (GUPTILL et al., 1997; KINZER; PETERSON, 1995; REUSH; FELDMAN, 1991). Foi observada neste trabalho, em relação à faixa etária, a idade média de 10,6 anos dos 14 animais hiperadrenocorticoideos (Grupo 1), sendo que 64,3% tinham idade superior a 10 anos. Em estudo pretérito, realizado por Jericó (1998), a média etária dos 12 animais hiperadrenocorticoideos avaliados pela pesquisadora foi de 8,5 anos.

Em relação à predisposição sexual, constatou-se um maior acometimento de

fêmeas (71,5%). Também, segundo Reusch e Feldman (1991), existiria uma maior predisposição dessa doença em cadelas, independente de eventual condição de castração prévia. Em trabalhos paulistas, realizados por Jericó (1998) e por Marco (2001), ambas autoras evidenciaram um predomínio de cadelas acometidas, respectivamente, 66% e 90%.

Os mesmos autores retro referidos (REUSCH; FELDMAN, 1991) relataram que os animais mais acometidos são aqueles das raças Poodle, Teckel e Boxer. Em trabalhos pretéritos, Jericó (1998) e Marco (2001), observaram que os Poodles, 50% e 88%, respectivamente, são os mais predispostos. Neste trabalho, a maior prevalência também foi em Poodles (50%), seguidos pelos Teckeis (41,6%). Já os cães SRD representaram cerca de 14,3%, e o Terrier brasileiro 8,3% da casuística de animais com HAC.

Em estudo de caracterização clínico-epidemiológica desenvolvido em 2000 por Jericó e Maschietto, realizado com 61 espécimes caninos hiperadrenocorticoideos, pôde-se estabelecer um maior acometimento de fêmeas (73,7%), da raça Poodle (58,7%), com idade média de 10 anos. Portanto, os dados ora obtidos coadunam na totalidade com aqueles obtidos há um hexênio.

Nos 14 animais incluídos no Grupo 1, os sintomas mais freqüentemente coligidos na anamnese foram: polidpsia, poliúria, polifagia e intolerância ao exercício, tendo sido observados nos 14 animais estudados (100% dos casos). Segundo Jericó, (1998), os sintomas mais freqüentemente relatados na anamnese de 12 animais com hiperadrenocorticismo, foram, também, polidpsia, poliúria, polifagia, ganho de peso e cansaço fácil em 83,3% dos casos, o que condiz com o presente estudo. No trabalho, realizado com 61 cães com hiperadrenocorticismo (JERICÓ; MASCHIETTO, 2000), os

sintomas mais comuns na primo-consulta foram: polidpsia e poliúria (91,3%), polifagia (86%), ganho de peso (73,2%) e alteração locomotora (51,7%). Portanto, em suma, tais fatores constituem-se nos chamados sintomas cardeais da endocrinopatia, com diferenças mínimas de magnitude.

Uma detalhada anamnese normalmente propicia a caracterização de doença insidiosa e de caráter crônico. Os sintomas clínicos observados são resultantes, a longo prazo, dos efeitos metabólicos do hipercortisolismo. O número e a intensidade dos sintomas oscilam de acordo com a fase e a duração da doença, havendo evidente variação individual. Na maioria dos casos, os animais são levados ao clínico veterinário devido à freqüente poliúria, polidpsia e polifagia observada. O gradativo ganho de peso e o aspecto pendular do abdômen também podem ser observados e relatados pelos donos mais atentos. Esses sintomas refletem, sobretudo, a ampla ação dos glicocorticóides no metabolismo animal, notadamente naqueles da espécie canina. Dessa forma, níveis persistentes e elevados de cortisol geralmente resultam em interferência na secreção neurohipofisária do hormônio antidiurético (ADH), com conseqüente incapacidade de concentração urinária, o que implica em poliúria sucedida por polidipsia compensatória. Esse quadro, compatível com aquele de diabetes insípidus secundária, é confirmado pelo fato da maioria dos cães hipercortisolêmicos responderem bem à administração de ADH exógeno, diminuindo o volume urinário excretado e, conseqüentemente, a ingestão de água (HUGHES, 1992; FELDMAN; NELSON, 1996). A polifagia aparenta ser fenômeno único na espécie canina, creditando-se sua ocorrência à resistência insulínica causada pelos glicocorticóides, com conseqüente prejuízo à saciedade (GUPTILL et al., 1997).

A observação referida por todos os proprietários dos animais do Grupo 1

quanto à intolerância dos seus cães ao exercício pode ser entendida como uma conseqüência da diminuição do tônus muscular esquelético, secundário ao catabolismo protéico exagerado e à miastenia (pseudomiotonia), provocados pelo hipercortisolismo. Muitas vezes essa fraqueza muscular pode atingir graus extremos, com manifestações de sintomas locomotores mais contundentes, como a incapacidade de transpor obstáculos, a claudicação ou, até mesmo, a incapacidade de se manter em estação (FELDMAN; NELSON, 1996; GUPTILL et al., 1997, GRECO, 2007). Ainda, o cansaço fácil, quando acompanhado de dispnéia, pode ser interpretado como uma manifestação de dificuldade respiratória, devido à diminuição do volume torácico, à pressão exercida pelo aumento do volume abdominal sobre o diafragma e à astenia da musculatura dita respiratória (LEIW et al., 1997).

No exame físico dos animais com hiperadrenocorticismo, a hepatomegalia, o abdômen abaulado e as alterações dermatológicas foram encontrados em 100% dos animais e a atrofia da musculatura, em 71%. Em estudo semelhante, desenvolvido há quase um decênio (JERICÓ, 1998), a atrofia da musculatura e o aumento do volume abdominal foram evidenciados em 100% dos animais hipercortisolêmicos e a hepatomegalia, em 83,3%. No trabalho realizado com 61 cães com hiperadrenocorticismo (JERICÓ; MASCHIETTO, 2000), as principais alterações do exame físico foram: abdômen abaulado (87,5%), hepatomegalia (69,6%), alopecia/rarefação pilosa (53,5%) e atrofia muscular (51,7%).

O aumento do volume abdominal, observado em 100% dos animais doentes, bem caracterizando o aspecto de abdômen “em tonel”, está relacionado à combinação dos efeitos provocados pelos glicocorticóides na redistribuição do tecido adiposo, que resulta em: acúmulo e aumento da gordura abdominal, diminuição do tônus muscular

em função do catabolismo protéico exacerbado e da hepatomegalia (JERICÓ, 1998). O aumento do volume hepático, caracteristicamente homogêneo e em todos os lobos, deve-se principalmente ao aumento do diâmetro hepatocitário, devido ao acúmulo dos grânulos de glicogênio no interior desses, conseqüente às ações hiperglicemiantes e gliconeogênicas dos glicocorticóides (CHASTAIN; GAINJAM, 1986; DRAZNER, 1997).

A pele funciona como importante marcador de doenças internas, notadamente, das endocrinopatias. As lesões cutâneas podem ser as únicas manifestações evidenciadas pelos proprietários de animais com Síndrome de Cushing, já que a sintomatologia do hiperadrenocorticismo é, por vezes, bem subjetiva e de difícil caracterização (WHITE et al., 1989).

As alterações no sistema tegumentar, identificadas nos animais hiperadrenocorticóideos, pertencentes ao Grupo 1, corresponderam a diferentes combinações lesionais e de diagnóstico secundário, como: alopecia e rarefação pilosa não inflamatória e tampouco pruriginosa, presença de comedos, hiperpigmentação, lesões “mílium símile”, atrofia cutânea (pele papiriforme), telangiectasia, verrucosidade calcinose cutânea, piodermite superficial e demodiciose. Tais manifestações, ora evidenciadas, são repetitivas e estão muito bem descritas na bibliografia (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 2001; HILLIER; DEUSCH, 2002), relacionando-se intimamente ao hipercortisolismo. Na bibliografia, as manifestações tegumentares decorrentes de tal doença são representadas por: alopecias (unilaterais ou bilaterais, simétricas ou assimétricas), atrofia cutânea, hiperpigmentação, disqueratose, presença de comedos, lesões típicas de piodermites, escaras de decúbito, púrpuras e calcinose cutânea. As alopecias e as hiperpigmentações ou melanodermias são os achados mais freqüentes, relatados em 85% a 100% dos casos (CAMPBELL; SMALL, 1991).

Segundo estudo pretérito (JERICÓ, 1998), as manifestações dermatológicas apresentadas pelos animais hipercortisolêmicos são hiperpigmentação (100%), alopecia (91,6%), comedos (66,6%) e disqueratose (66,6%). Em outro trabalho (MARCO, 2001), foram observadas diferentes combinações dermatopáticas: disqueratinização (69,2%); alopecia localizada ou generalizada, simétrica e bilateral (69,2%); pelame seco (69,2%); hiperpigmentação (69,2%); comedos; pele atrófica; telangiectasia; acompanhadas de piodermite e disqueratinização.

Mais uma vez, é o catabolismo exagerado promovido pelos glicocorticóides o principal responsável pelo desencadeamento dessas alterações, aliado à imunossupressão que acompanha os casos de hipercortisolismo crônico (JERICÓ et al., 2002).

A pele é indicador sensível e específico do hiperglicocorticismo, refletindo tanto uma doença interna quanto a resultante de terapia inapropriada. O catabolismo protéico, os efeitos anti-enzimático e antimitótico do glicocorticóide são manifestados de diversos modos na pele dos cães, a epiderme torna-se adelgaçada e hiperqueratótica, devido à supressão da síntese de DNA e à diminuição das mitoses. Evidencia-se atrofia pilo-sebácea, a derme torna-se fina, a vascularização fragilizada, e o tempo de cicatrização fica prolongado. No cão, devido às mudanças estruturais protéicas, as fibras colágenas e elásticas tornam-se locais preferenciais para mineralização ectópica, resultando em calcinose cutânea distrófica (SCOTT et al., 2001).

A calcinose cutânea foi evidenciada em apenas um cão (7,1%) deste estudo. Tal característica é comum, mas não tão freqüente nos cães com HAC e, segundo Feldman (1996), pode ser encontrada entre dois e 40% dos casos. Apresenta-se, clinicamente, sob a forma de placas rígidas, de aspecto eritematoso, depositadas,

principalmente, nas regiões temporal, cervical dorsal, axilar e abdominal ventral (hipogastro). Tanto nos estudos brasileiros pretéritos de Jericó (1998), quanto no de Marco (2001), nenhum dos animais avaliados apresentou tal característica tegumentar lesional.

As lesões miliares, freqüentemente encontradas na região abdominal ventral de animais portadores da Síndrome de Cushing, foram observadas em 28,5% dos animais. Essas lesões caracterizaram-se por pápulas isoladas ou, por vezes, coalescentes, de coloração esbranquiçada, não erosadas ou ulceradas, não pruriginosas, presentes em grande número, e restritas à região abdominal ventral. Em estudo realizado por Marco (2001), lesões similares foram caracterizadas histologicamente como cistos foliculares de conteúdo queratínico e não lipídico, por infiltrações – nodulares ou difusas – de macrófagos e histiócitos gigantes, multinucleados, depositados ao longo da derme.

A alopecia ou rarefação pilosa, simétrica e bilateral, é um dos sintomas mais facilmente observados e relatados pelos proprietários dos animais com HAC. Foi observado, nesse trabalho, que 35,7% dos animais do Grupo 1 apresentaram tal manifestação (Sunny, Pitu, Catuxa, Dara e Pampi). Muitos trabalhos (FRANK et al., 2001; FRANK et al., 2003; HILL et al. 2005) relatam que o excesso de hormônio sexual pode ser o grande causador de alterações dermatológicas, como a alopecia e rarefação pilosa não inflamatória e não pruriginosa. Correlacionando os dados das alterações sexuais com os de alopecia ou rarefação pilosa, observamos que em apenas um animal (Pampi) não ficou evidenciado o excesso na produção dos esteróides sexuais com concomitância da alopecia ou rarefação pilosa.

5.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Foram, ainda, detectadas importantes alterações nos resultados dos exames laboratoriais, no que diz respeito à bioquímica sérica, a saber: hiperfosfatasemia alcalina em 100% dos animais, hipertrigliciridemia em 71% dos animais e hipercolesterolemia em 57% dos cães. A hiperlipidemia advém do processo lipolítico acelerado. Esse, por sua vez, é fruto da ação glicocorticóide pelo excesso do hormônio produzido, induzindo o aumento das concentrações de lipídeos e de colesterol no sangue circulante (FELDMAN, 1996). Segundo Ortega et al. (1995), aproximadamente 10% dos animais com doença de Cushing têm concentrações séricas de colesterol inferiores a 250 mg/dl, 15% têm níveis entre 250 e 300 mg/dl e 75% apresentam valores superiores a 300 mg/dl. No presente trabalho, foi encontrada em 14,2% dos animais concentração sérica de colesterol inferior a 250 mg/dl, em 28,5%, níveis entre 250 e 300 mg/dl e, em 57,1%, valores superiores a 300 mg/dl.

Em estudo paulista pretérito realizado por Jericó (1998), a hiperfosfatasemia alcalina esteve presente em 100% dos animais e a hipercolesterolemia, em 66,6%, não tendo sido realizada a determinação de triglicérides nesses animais. Em outro trabalho brasileiro (MARCO, 2001), a hiperfosfatasemia alcalina foi encontrada em 100% dos animais, a hipercolesterolemia, em 80% e a hipertrigliciridemia, em 40%. A partir desses resultados pôde-se inferir que a hiperfosfatasemia alcalina é um achado comum e típico da espécie canina e constitui-se em uma das ferramentas de diagnóstico mais importantes para a identificação dos cães hiperadrenocorticoideos (MACK et al., 1994), embora as dislipidemias sejam, também, achados freqüentes e indicadores da

endocrinopatia.

A grande quantidade de animais com hiperfosfatasemia alcalina deve-se à produção hepática de uma isoenzima, eliciada por altos níveis de cortisol existentes na corrente sangüínea, por isso denominada “fosfatase alcalina esteróide-induzida”. Essa superprodução enzimática que ocorre na membrana dos canalículos biliares é típica dos cães com hiperadrenocorticismo (TESKE, 1989).

O exame de urina é uma importante forma comezinha de avaliação quando o animal apresenta poliúria e polidpsia. No exame de urina dos animais enfermos (Grupo 1) foi verificado, na totalidade dos casos, que os animais apresentavam hipostenúria e bacteriúria, achados esses indicativos da incapacidade de concentração urinária e da presença de infecção do trato urinário. Em estudo similar, realizado por Jericó (1998), foi constatado que em 50% dos animais a hipostenúria e a bacteriúria estavam presentes. Essas alterações coadunam às descritas pela literatura especializada (MACK et al., 1994; FORRESTER et al., 1999).

A hipostenúria ocorre devido à interação entre o cortisol e o hormônio antidiurético ao nível dos túbulos coletores renais, ou seja, uma forma de diabetes insípidus “símile”. Também foi aventado que o cortisol pode aumentar a taxa de filtração glomerular, iniciando a diurese e, conseqüentemente, aumentando o volume de urina produzida. Segundo Feldman e Nelson, (2004) a maioria dos cães hiperadrenocorticoideos poliúricos apresenta uma forma de diabetes insípidus dita central. Esses animais exibem, com freqüência, uma resposta positiva à administração do hormônio antidiurético, com redução dramática no volume urinário e na ingestão hídrica.

Segundo Forrester et al. (1999), aproximadamente 40 a 50% dos cães com

HAC apresentam infecção de trato urinário (ITU), porém os animais não exibem os sintomas característicos, como estrangúria, polaquiúria e hematúria. Uma das explicações aventadas seria a de que a cortisona inibiria o processo inflamatório. Realmente, nos cães do Grupo 1, mesmo com 100% dos animais apresentando bacteriúria nenhum deles demonstrava sintomas relacionados com ITU.

Existem algumas explicações para essas freqüentes infecções urinárias. A primeira delas propõe que o glicocorticóide em excesso resultaria em imunossupressão, aumentando o risco de infecção. Segundo outra hipótese, a poliúria levaria a um aumento no volume de urina, devido à polidpsia compensatória, e à fraqueza da musculatura, distendendo a vesícula urinária e retendo a urina, propiciando, então, a proliferação bacteriana. E, finalmente, foi comprovado que a urina diluída aumenta a suscetibilidade à infecção do trato urinário inferior, tornando, assim, o animal hiperadrenocorticoideo forte candidato a esse problema (LULICH; OSBORNE, 1994).

A glicosúria, observada em cerca de 5% dos casos de hiperadrenocorticismo, segundo Feldman e Nelson (2004), indica que o *diabetes mellitus* pode também estar presente.

No presente trabalho, dois (14%) dos animais com HAC apresentavam tal anormalidade, porém ainda não manifestavam *diabetes mellitus*.

No hemograma realizado nos animais enfermos (Grupo 1) foram observados, na série branca, em valores absolutos: leucocitose (14,2%), neutrofilia (21,4%), linfopenia (57,1%), eosinopenia (7,1%) e monocitose (35,7%). Na série vermelha, não se observou qualquer alteração no conjunto de animais do Grupo 1. Segundo estudo de Jericó, (1998), os cães com hiperadrenocorticismo apresentaram leucocitose por

neutrofilia (41,6%), linfopenia (100%) e eosinopenia (91,6%). As alterações leucocitárias, ora evidenciadas, coincidem em parte com aquelas descritas por pesquisadores brasileiros (JERICÓ, 2002; MARCO, 2001) e estrangeiros (GUPTILL et al., 1997), embora com variações percentuais relacionadas ao decurso evolutivo e às eventuais complicações que se superpõem.

É sabido que a produção excessiva de cortisol resulta em neutrofilia e monocitose, causadas pela desmarginação dessas células ao nível dos capilares sanguíneos e pela prevenção da saída normal das células do sistema vascular. A linfopenia é decorrente da linfólise que o esteróide proporciona, já a eosinopenia resulta do seqüestro dos eosinófilos na medula óssea. Segundo Feldman, (1995) cerca de 80% dos cães com hiperadrenocorticismo apresentam-se com contagem reduzida de linfócitos e de eosinófilos. A hematimetria geralmente está normal, embora ocasionalmente possa ser observada policitemia incipiente.

Várias provas e testes diagnósticos podem ser utilizados para a confirmação de um aventado quadro de hiperadrenocorticismo, cada qual avaliando um aspecto específico da função hipófise-adrenal (ZERBE, 2000). São testes que tentam diferenciar o HAC de origem hipofisária daqueles de origem adrenal, por exemplo: o teste de supressão com dexametasona em dose alta, a determinação endógena do ACTH, o teste de estimulação com o hormônio liberador da corticotropina (CRH), o teste com metirapona, o ultra-som e, mais recentemente, a tomografia computadorizada (REUSCH; FELDMAN, 1991).

Segundo a bibliografia e a experiência de clínicos veterinários endocrinólogos brasileiros, o teste de supressão com dexametasona em dose baixa é um teste dinâmico e bastante exeqüível, resultando em diagnóstico do HAC preciso

quando comparado com o teste de estimulação com ACTH (MACK, 1994). O teste de supressão com dexametasona, em dose baixa, é bastante sensível, reproduzível, com baixo custo e de fácil realização e interpretação (FELDMAN; NELSON, 2004; JERICÓ et al., 2001, PETERSON, 2007). Segundo Ristic et al. (2002), consegue-se detectar o hiperadrenocorticismo hipofisário em 96% através desse teste e nos casos de neoplasia adrenal em 100% . Tal teste caracteriza-se por avaliar a integridade do mecanismo de *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (VAN LEIW et al, 1997). Valores do cortisol plasmático, superiores a 1,4 µg/dl, após 8 horas da administração de dexametasona intravenosa em dose baixa (0,01 mg/Kg), bem caracteriza os animais como portadores da enfermidade (GUPTILL, 1997). O teste de supressão, ora empregado, permitiu que se diagnosticasse o hiperadrenocorticismo endógeno nos 14 animais do Grupo 1. A média dos valores de cortisol plasmático no Grupo 1, pré-supressão, foi 5,7 µg/dl, e pós-supressão, 4,0 µg/dl, ou seja, valores bem expressivos.

Todos os animais hiperadrenocorticoideos apresentaram níveis plasmáticos de cortisol, oito horas após supressão com dexametasona, superiores a 1,4 µg/dl, sendo a média e o desvio padrão, respectivamente, 4,0 µg/dl e 1,4 µg/dl. Em outro trabalho (MARCO, 2001) os animais com hiperadrenocorticismo apresentaram, após 8 horas de supressão, valores de cortisol superiores a 1,4 µg/dl, com média de 4,7 µg/dl e desvio padrão de 1,9 µg/dl, ou seja, condizentes com os valores ora evidenciados.

5.3 AVALIAÇÃO POR IMAGENS ULTRA-SONOGRÁFICAS

O emprego da ultra-sonografia em 13 (92,8%) animais endocrinopatas nesse trabalho permitiu que se evidenciasse a hiperplasia de adrenais e a hepatomegalia na totalidade dos enfermos, lama biliar vesicular em cinco (38%) e calcificação de vísceras em um animal (7%). Em outro estudo, também brasileiro, a hepatomegalia foi encontrada em 91%, adrenomegalia em 75%, litíase biliar em 66,6% e calcificação de vísceras em 25% dos animais (JERICÓ, 1998). Como é um procedimento relativamente barato, não invasivo e que não necessita de anestesia geral, o ultra-som é o método bastante exeqüível e eficaz para avaliar a imagem das adrenais, tal como foi nessa amostragem (TIDWELL, 1997). É útil, também, para avaliar o tamanho e a textura do tecido glandular afora a possível presença de metástase (GUPTILL, 1997). Aos ultra-sonografistas experientes tornam-se possíveis a visualização das glândulas adrenais hiperplasiadas bilateralmente, nos casos de hiperadrenocorticismo hipofisário ou de aumentos de volume unilaterais (adenomas ou adenocarcinomas adrenais), a detecção da hepatomegalia e a observação de calcificação distrófica em vísceras, comuns aos cães com hipercortisolismo.

5.4 DETERMINAÇÕES HORMONAIS

Animais hígidos (Grupo 2)

A determinação dos valores dos hormônios sexuais em animais hígidos é de grande valia em medicina veterinária, mormente para que se estabeleçam parâmetros de normalidade regionais e nacionais. Pouco se tem estudado a respeito desses valores e a maioria dos laboratórios estabeleceu parâmetros próprios sem a subseqüente publicação dos resultados. Também foram observados, nos poucos trabalhos publicados, valores conflitantes relacionados àqueles de normalidade para os esteróides sexuais de origem adrenal. Com esses valores estabelecidos, várias condições mórbidas poderiam ser diagnosticadas e/ou diferenciadas, tais como: tecido ovariano remanescente em cadelas castradas, testículo ectópico e Síndrome da hiperplasia adrenal, entre outras.

Frank et al. (2003), estudaram 100 cães “inteiros” ou castrados, em relação aos níveis de hormônios sexuais, através da estimulação com ACTH. Observaram que após esse estímulo não ocorreram diferenças entre os animais castrados e os “inteiros”. Apenas os valores basais de androstenediona e testosterona estavam aumentados nos cães machos não castrados, quando comparados aos castrados.

Nesse estudo observou-se em todos os animais hígidos (Grupo 2) o aumento dos valores dos hormônios sexuais após a estimulação com ACTH, independentemente do sexo e da condição sexual. Esses valores serviram como referência para constatar e cotejar as alterações detectadas nos cães do Grupo 1.

Animais com hiperadrenocorticismo (Grupo 1)

O hormônio preponderante produzido pelas adrenais em cães com HAC é a cortisona, entretanto, também a secreção excessiva de hormônios sexuais foi relatada em alguns destes animais. Estudos adrede realizados (SYME et al., 2001; RISTIC et al., 2002; HILL et al., 2005, GRECO, 2007) sugerem que os hormônios sexuais adrenais também estão aumentados em cães com HAC hipofisário. Portanto, a determinação dos hormônios sexuais nesses animais, juntamente com a da cortisona, pode aumentar a sensibilidade do teste de estimulação com ACTH no diagnóstico do HAC (HILL et al., 2005).

Em estudos pretéritos (BOORD; GRIFFIN, 1999; NORMAN et al., 1999), executados com animais com concentrações elevadas de hormônios sexuais, porém com níveis de cortisol dentro da normalidade, notaram-se sintomas clínicos semelhantes aos dos animais com hiperadrenocorticismo. Foi sugerido, então, que os esteróides sexuais, como a progesterona e a 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), poderiam atuar como agonistas dos glicocorticóides.

Frank et al. (2001) determinaram os esteróides sexuais de 11 cães com HAC hipofisário, antes e após a estimulação com ACTH sintético, e detectaram o aumento de um ou mais destes hormônios sexuais em todos os animais. O teste de estimulação com ACTH, para mensurar a quantidade de hormônio sexual produzida, é uma maneira confiável de estimular a produção adrenal e não aquela gonadal de hormônios.

No presente estudo, foram observadas alterações no Grupo 1, tanto na determinação pré quanto na pós-estimulação com o ACTH, em relação aos hormônios

sexuais. Dos 14 animais estudados, 7,1% apresentavam níveis de testosterona acima dos parâmetros de normalidade e, também, 7,1% apresentavam 17OHP acima do normal, sendo ambas as amostras colhidas no momento pré-estimulação com ACTH. Após o estímulo, nesse mesmo Grupo 1, foram observados os seguintes aumentos: 17 OHP em 35,7%, e progesterona em 7,1% dos animais. O hormônio androstenediona permaneceu dentro dos valores de normalidade nos dois momentos. Esses achados corroboram aqueles encontrados na bibliografia.

Em outro trabalho, realizado por Syme et al. (2001), observaram-se um aumento similar no valor da progesterona e da 17 OHP, antes e após a administração de ACTH, em cães com Síndrome de Cushing. Pouco se sabe sobre os efeitos que esse aumento da progesterona pode causar no animal. O que está bem estabelecido é em relação aos progestágenos sintéticos, que apresentam atividade semelhante àquela dos glicocorticóides. A progesterona sintética liga-se às proteínas carreadoras dos glicocorticóides devido a sua grande afinidade por esta molécula, deixando, por sua vez, a cortisona livre na corrente sangüínea. Isso resulta em altas concentrações de cortisol dito livre. Com o aumento da concentração do cortisol na circulação, o animal apresentará sintomas semelhantes àqueles do hiperadrenocorticismo.

Em recentes estudos (RISTIC et al., 2002; CHAPMAN et al., 2003; BEHREND et al, 2005, GRECO, 2007), as concentrações dos hormônios sexuais foram utilizadas como parâmetros para se verificar a função da glândula adrenal em animais com suspeita de hiperadrenocorticismo, sugerindo-se que altas concentrações séricas de 17 hidroxiprogesterona (17OHP) seriam a causa do denominado HAC oculto. A 17 OHP é um progestágeno e precursor do cortisol. Os progestágenos apresentam atividade glicocorticoidea intrínseca e podem, também, aumentar a disponibilidade do

cortisol, substituindo a ligação com as proteínas carreadoras. As concentrações plasmáticas de 17 OHP e de seus metabólitos urinários estão aumentadas em pacientes com a Síndrome da hiperplasia adrenal congênita, causada pela deficiência na enzima 21 hidroxilase. Em certas raças de cães, como Lulus da Pomerania (ou Spitz), tal deficiência enzimática foi proposta como causadora de uma redução na produção de cortisona, que levaria a uma estimulação na produção de ACTH e conseqüente superprodução dos hormônios sexuais. Isso acarretaria quadro sindrômico da hiperplasia adrenal "símile".

Foi proposto que a determinação da 17 OHP, após a administração de ACTH, é bastante útil para realizar o diagnóstico de HAC. Segundo estudo de Ristic et al. (2002), levado a cabo em 11 cães, com diagnóstico confirmado de HAC através do teste de supressão com dexametasona, determinaram-se os níveis do hormônio 17-hidroxiprogesterona (17 OHP), sendo observados, em todos os animais, valores aumentados antes e após a administração de ACTH. A média dos valores no grupo acometido antes do emprego do ACTH foi 0,4 ng/ml (0,3-2,3) e, pós-ACTH, foi 4,22 ng/ml (2,15-12,54). No trabalho ora executado, a média pré-ACTH da 17OHP foi 0,6 ng/ml (0,1-3,9) e, pós-ACTH, 4,5 ng/ml (1,5 – 12,0), fato esse que corrobora o disposto na bibliografia. Chapman et al. (2003), também, concluíram que o hormônio 17 OHP apresenta-se com valores aumentados em cães com HAC. Naquele estudo, realizado com 46 animais, os valores de 17OHP encontrados foram: pré-ACTH, 0,3 ng/ml (0,03-8,3) e, pós-ACTH, 4,5 ng/ml (0,5-22,3), ou seja, praticamente idênticos àqueles ora evidenciados.

Em trabalho realizado por Frank et al. em 2001, foram determinados os valores dos hormônios sexuais (testosterona, androstenediona, 17 OHP e

progesterona) em 11 animais castrados e acometidos por HAC, antes e após o emprego do ACTH. Todos os animais apresentaram um ou mais hormônios com valores acima dos parâmetros de normalidade, porém a testosterona permaneceu dentro dos valores ditos normais em todos os momentos. No estudo, agora finalizado, também foram observadas alterações do mesmo tipo.

A testosterona apresentou-se com valores acima da normalidade no Grupo 1 em três animais (21,4%), tanto no momento pré-ACTH, quanto após sua aplicação. Esses animais eram os únicos machos não castrados, o que pode ter influenciado a obtenção desses resultados, embora já tenha sido afirmado por muitos autores (RISTIC et al. 2002; CHAPMAN et al., 2003; BEHREND et al., 2005) que a condição sexual não interfere nesses valores.

De acordo com Frank et al. (2001), a hipercortisolemia não está associada com o hiperandrogenismo, tanto em condições fisiológica como naquelas concomitantes com outras doenças. Neste trabalho, nenhum animal apresentou níveis aumentados de androstenediona e somente três (21,4%) animais apresentaram aumento testosteronêmico, porém eram machos inteiros, o que pode explicar o ocorrido.

6 CONCLUSÕES

Em função dos resultados obtidos pela metodologia empregada, na casuística ora avaliada, permite-se concluir que:

1- as concentrações séricas dos hormônios esteroidais sexuais (progesterona, 17-hidroxiprogesterona, testosterona e androstenediona) em cães com hiperadrenocorticismo de decurso natural (não iatrogênico) estão aumentadas quando comparadas com aquelas dos animais hígidos.
2- foram determinados os valores de normalidade dos esteróides sexuais em animais hígidos, antes da estimulação adrenal, obtendo-se os seguintes resultados: progesterona (0,1-6,0 ng/mL), 17-hidroxiprogesterona (0,1-2,3 ng/mL), testosterona (20-266 ng/dL) e androstenediona (0,1-1,0 ng/mL); e após a estimulação com ACTH progesterona (0,7-7,9 ng/mL), 17-hidroxiprogesterona (0,7-4,2 ng/mL), testosterona (20-306 ng/dL) e androstenediona (0,1-1,8 ng/mL).
3- foi evidenciada relação entre a superprodução de esteróides sexuais em cães com HAC e as alterações cutâneas que esse excesso ocasiona.

REFERÊNCIAS:

BEHREND, E. N.; KEMPPAINEN, R. J.; BOOZER, A. L.; WHITLEY, E. M.; SMITH, A.N.; BUSCH, K. A. Serum 17-α-hydroxyprogesterone and corticosterone concentrations in dogs with suspected hyperadrenocorticism. **Journal American Veterinary Medicine Animal,** v. 227, n. 11, p. 1762-1767, 2005.

BOLTON, A. E.; HUNTER, W. M. Radioimmunoassay and related methods. In: WEIR, D. M. **Handbook of experimental immunology in four volumes.** Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1986. v. 1, p. 26-56.

BOORD, M.; GRIFFIN, C. Progesterone secreting adrenal mass in a cat with clinical signs of hyperadrenocorticism. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 214, p. 666-669, 1999.

CAMPBELL, K. L.; SMALL, E. Identifying and managing the cutaneous manifestations of various endocrine diseases. **Veterinary Medicine**, v. 2, p. 117-135, 1991.

CHAPMAN, P. S.; MOONEY, C. T.; EDE, J.; EVANS, H.; O"CONNOR, J.; PFEIFFER, D. U.; NEIGER, R. Evaluation of the basal and post-adrenocorticotrophic hormone serum concentrations of 17-hydroxyprogesterone for the diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **The Veterinary Record,** v. 153, p. 771-775, 2003.

CHASTAIN, C. B.; GAIJAM, V. K. (Ed.). **Clinical endocrinology of companion animals.** Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 568 p.

CHASTAIN, C. B.; PANCIERA, D. L. Hypothyroid diseases. In: ETTINGER, S. J. (Ed.). **Textbook of veterinary internal medicine.** Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. v. 2, p. 1487-1501.

CUNNINGHAM, S. K.; MCKENNA, T. J Dissociation of adrenal androgen and cortisol secretion in Cushing's syndrome. **Clinical Endocrinology,** v. 41, p. 795-800, 1994.

DRAZNER, F. H. **Small animal endocrinology.** New York: Churchill Livingstone, 1997. 508 p.

FELDMAN, E. C. Hyperadrenocorticism. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine.** 4. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1995. p.1538-1578.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. (Ed.). **Canine and feline endocrinology and reproduction.** Philadelphia: W.B. Saunders, 1996. 785 p.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. In: FELDMAN, E .C.; NELSON,R.W, (Ed.).**Canine and feline endocrinology and reproduction**. 3. ed. St. Louis: Saunders Co, 2004 p. 252-357.

FORRESTER, S. D.; TROY, G. C.; DALTON, M. N.; HUFFMAN, J. W.; HOLTZAMAN, G. Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 13, p. 557-560, 1999.

FRANK, L. A.; HNILICA, K. A.; ROHRBACH, B. W.; OLIVER, J. W. Retrospective evaluation of sex hormones and steroid hormone intermediates in dogs with alopecia. **Veterinary Dermatology,** v. 14, p. 91-97, 2003.

FRANK, L. A.; ROHRBACH, B. W.; BAILEY, E. M.; WEST, J. R.; OLIVER, J. W. Steroid hormone concentration profiles in healthy intact and neutered dogs before and after cosyntropin administration. **Domestic Animal Endocrinology,** v. 24, p. 43-57, 2003.

FRANK, L. A.; SCHMEITZEL, L. P.; OLIVER, J. W. Steroidogenic response of adrenal tissues after administration of ACTH to dogs with hypercortisolemia. **Journal American Veterinary Medicine Animal,** v. 218, n. 2, p. 214-216, 2001.

GRECO, D.S. Hyperadrenocorticism associated with sex steroid excess **Clinical Techniques in Small Animal Practice.** v.7, n.10, p.12-17, 2007

GUPTILL, L.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; WIDMER, W. R. Adrenal disorders. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice,** v. 27, n. 2, p. 215-235, 1997.

HILL, K. E.; MONCRIEFF, C. R.; KOSHKO, M. A.; GLICKMAN, L. T.; GLICKMAN, N. W.; NELSON, R. W.; BLEVINS, W. E.; OLIVER, J. W. Secretion of sex hormones in dogs with adrenal dysfunction. **Journal American Veterinary Medicine Animal,** v. 226, n. 4, p. 556-561, 2005.

HILLIER, A.; DESCH, C. E. Large-bodied *Demodex* mite infestation in 4 dogs, **Journal American Veterinary Medical Associated**, v. 220, p. 623-624, 2002.

HUGHES, D. Polyuria and polydipsia. **Compendium of Continiung Education Practice Veterinary** v. 14, p. 1161-1172, 1992.

JERICÓ, M. M. **Avaliação das funções adrenal e tireóidea na espécie canina: padronização e comparação entre imunoensaios.** 1998. 131 f. Tese (Doutorado em Clínica Médica), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1998.

JERICÓ, M. M; MASCHIETTO, L. A. Hiperadrenocorticismo canino: aspectos clínicos em 61 casos. **Revista Brasileira de Ciencia Veterinária** v. 7, p. 39, 2000.

JERICÓ, M. M.; MENDONÇA, B. B.; OTSUKA, M.; MAGANIN, A.; LARSSON, C. E. Métodos de Imunoensaio não radiométricos [Fluoroimunoensaio (FIE), Enzimaimunoensaio (EIE) e o Radioimunoensaio (EIE)] na avaliação da função adrenal de cães normais e com hiperadrenocorticismo. **Ciência Rural,** v. 32, n. 2, p. 259-262, 2002.

KEMPPAINEN, R. J.; BEHREND, E. Adrenal physiology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice** v. 27, n. 2, p. 173-186, 1997.

KINZER, P. P.; PETERSON, M. E. Mitotane (op´DDD) treatment of hyperadrenocorticism in dogs In: BONAGURA, J. D.; KIRK, R. W. (Ed.). **Kirk´s current veterinary therapy- small animal practice XII.** Philadelphia: W.B. Saunders, 1995, p. 416-420

LARSSON, C. E. In: **Curso de dermatologia veterinária**. São Paulo: Sociedade Paulista de Medicina Veterinária, São Paulo, 1984.

LARSSON, M. H. M. A. Interpretação do exame de urina. In: SOCIEDADE PAULISTA DE MEDICINA VETERINARIA, 1982, São Paulo. **Anais de patologia clínica veterinária**, São Paulo: SPMV, 1982, p. 84-88.

LEIW, C. H.; GRECO, D. S. Comparasion of results of adrenocorticotropin hormone stimulation and low-dose dexamethasone supression tests with necropsy findins in dogs: 81 cases (1985-1995). **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 211, p. 322-325, 1997.

LULICH, J. P.; OSBORNE, C. A. Canine lower urinary tract disorders. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Ed.). In **Teextbook of veterinary internal medicine**,4. ed., Philadelphia: WB SAunders, 1994.

MACK, R. E.; WILSON, S. M.; FELDMAN, E. C. Diagnosis of hyperadrenocorticism. **Compendium of Continuing Education Praction Veterinary** v. 16, p. 311-329, 1994.

MARCO, V. **Hiperadrenocorticismo e hipotireoidismo na espécie canina: avaliação da histopatologia cutânea e da ultra-sonografia abdominal e cervical como metodologia diagnóstica**. 2001. 104 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

MCKENNA, T. J.; FEARON, U.; CLARKE, D.; CUNNINGHAM, S. K. A critical review of the origin and control of adrenal androgens. **Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology,** v. 11, n. 2, p. 229-248, 1997.

MULLER, G. H.; KIRK, R. W.; SCOTT, D. W. Cutaneous endocrinology. In: MULLER, G. H.; KIRK, R. W.; SCOTT, D. W. **Small animal dermatology.** 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1989. p. 492-560.

NELSON, R. J. **An Introduction to behavioral endocrinology** .1. ed. Massachussets: Sinauer Associates, 1995 611 p.

NORMAN, E. L.; THOMPSON, H.; MOONEY, C. T. Dinamic adrenal function testing in eight dogs with hyperadrenocorticism associated with adrenocortical neoplasia. **Veterinary Record**, v. 144, p. 551-554, 1999.

NORRIS, D. O. **Vertebrate endocrinology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 505 p.

ORTEGA, T. Evaluation of fasting serum lipids profiles in dogs with Cushing´s syndrome.**Journal of Veternary Internal Medicine,** v. 9, n. 3, p. 182, 1995.

PANCIERA, D. L. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). **Journal of American Veterinary Medical Association,** v. 204, n. 5, p. 761-767, 1994.

PETERSON, M.E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **Clinical Techniques in Small Animal Practice.** v.7, n.10, p.2-11, 2007.

REUSH, C. E.; FELDMAN, E. C. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 5, n. 1, p. 3-10, 1991.

RISTIC, J. M. E.; RAMSEY, I. K.; HEATH, F. M.; EVANS, H.J.; HERRTAGE, M. E. The use of 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Journal Veterinary Internal Medicine,** v. 16, p. 433-439, 2002.

ROSENTHAL, K. L.; PETERSON, M. E. Evaluations of Plasma Androgen and Estrogen Concentrations in Ferrets with Hyperadrenocorticism. **Journal American Veterinary Medicine Animal**, n. 6, p. 1097-1102, 1996.

SCHMEITZEL, L. P.; LOTHROP, C. D. Hormonal abnormalities in pomeranians with normal coat and in pomeranians with growth hormone-responsive dermatosis. **Journal American Veterinary Medicine Animal,** n.10, p. 1333-1341, 1990.

SCOTT, D. W.; MULLER, W. H.; GRIFFING, C. E. **Small animal dermatology.** 6. ed., California: W.B. Saunders, 2001. p. 873.

SYME, H. M.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; TREADWELL, N. G.; THOMPSON, M. F.; SNYDER, P. W.; WHITE, M. R.; OLIVER, J. W. Hyperadrenocorticism associated with excessive sex hormone production by an adrenocortical tumor in two dogs. **Journal American Veterinary Medicine Animal,** v .219, n. 12, p. 1725-1728, 2001.

TESKE, E. Corticoesteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme in the diagnosis of canine hypercorticism. **Veterinary Record,** v. 125, n. 1, p. 12-14, 1989.

TIDWELL, A. S.; PENNINCK, D. G.; BESSO, J. G. Imaging of adrenal gland disorders. **Veterinary Clinics North America Small Animal Practice,** v. 27, p. 237-254, 1997.

VAN LIEW, C. H.; GRECO, D. S.; SALMAN, M. D. Comparasion of results of adrenocorticotropic hormone stimulation and low dose dexamethasone supression tests with necropsy findings in dogs: 81 cases (1985-95). **Journal of the American Veterinary Medical Association,** v. 21, n. 3, p. 322-325, 1997.

WHITE, S. D.; CERAGIOLI, K. L.; BULLOCK, G. D. Cutaneous markers of canine hyperadrenocorticism. **Compendium Continuing Education Pratical Veterinary**, v. 11,p. 446,1989.

WILSON, J. D.; FOSTER, D. W. Introduction. In: WILSON J. D. & FOSTER, D.W **William's textbook of endocrinology.** Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1985. p. 1-8.

YALLOW, R. S. Radioimmunoassay of hormones. In: Wilson, J. D.; FOSTER, D. W. **William's textbook of endocrinology.** Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1985. p. 123-132.

ZERBE, C. A. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Pathophysiology of Hyperadrenocorticism. **The Compendium on Continuing Education,** v. 21, n. 12, p. 1134-1160, 1999.

ZERBE, C. A. Screening tests to diagnose hyperadrenocorticism in cats and dogs. **The Compendium on Continuing Education,** v. 22, n. 1, p. 17-31, 2000.

APÊNDICES

Figura 1: Animal com hiperadrenocorticismo – alopecia generalizada, hiperqueratose, abdômen abaulado (Tico, espécie canina, macho, Poodle, 12 anos, registro número: 164788) – HOVET/FMVZ- USP, São Paulo, 2005

Figura 2: Animal com hiperadrenocorticismo – pústulas, telangiectasia abdômen abaulado (Tico, espécie canina, macho, Poodle, 12 anos, registro número: 164788) – HOVET/FMVZ- USP, São Paulo, 2005

Figura 3: Animal com hiperadrenocorticismo – atrofia cutânea e telangiectasia (Catuxa, espécie canina, fêmea 10 anos, registro número: 166454) – HOVET/FMVZ- USP, São Paulo, 2005