

Síndrome de Cushing (Hiper cortisolismo)

Parte I – Etiologia e Manifestações Clínicas

Prof. Dr. Alan Gomes Pöppel



1

Objetivos da Aula

- Revisar principais causas de Cushing em cães e a epidemiologia da doença.
- Apresentar principais manifestações clínicas da síndrome de Cushing
- Detalhar os achados tegumentares resultantes da exposição prolongada a glicocorticoides



2

Definição de Síndrome de Cushing (ALIVE-ESVE)

- Termo guarda-chuva para a variedade de síndromes clínicas causadas por atividade crônica de glicocorticoides, que podem ser causadas por diversos hormônios esteroides endógenos ou exógenos



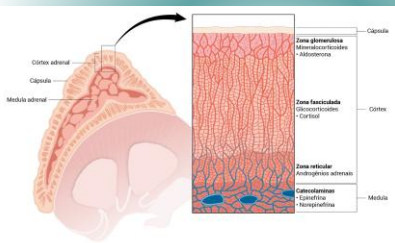
3

HIPERCORTISOLISMO: excesso de atividade glicocorticoide secundário ao cortisol (ALIVE-ESVE)



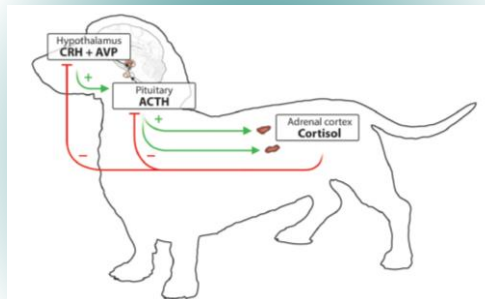
4

Pq Não usar o termo HAC?



- Apesar de eventualmente haver hiperaldosteronismo e elevação de esteroides sexuais, **Síndrome de Cushing refere-se a efeitos de GC**

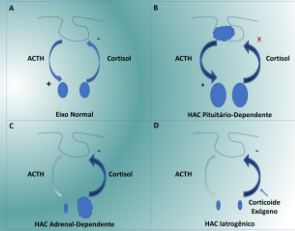
5



6

Causas mais comuns na rotina

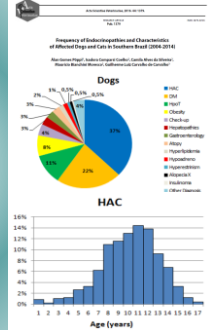
- **Hipercortisolismo Pituitário-Dependente:** secreção autônoma e excessiva de ACTH com hiperplasia adrenocortical secundária (80-85% dos casos)
- **Hipercortisolismo Adrenal-Dependente:** secreção autônoma excessiva de cortisol por adenomas ou carcinomas adrenocorticais (15-20% dos casos)
- **SC Iatrogênica:** administração prolongada de glicocorticoides



7

Epidemiologia

- Uma das principais doenças de cães idosos, e a doença endócrina mais prevalente em cães!
- Doença de cães de meia idade à idosos > 6 anos
- Fêmeas castradas > risco
- Ocorre em qualquer raça, mestiço ou SRD, e qualquer idade!
- Endocrinopatia raríssima em Felinos!



8

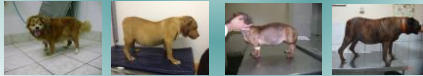
A.C. Poggi, L.C. Goulão, C.A. Silveira, M.B. Ribeiro & G.L.C. Carvalho. 2016. Frequency of Endocrinopathies and Characteristics of Affected Dogs and Cats in Southern Brazil (2009-2011).

Table 1. Frequency of breed distribution of dogs diagnosed with hyperadrenocorticism in the Division of Endocrinology between 2009 and 2011.

Breed	n	(%)
Poodle	103	34.7
Mixed breed	96	32.4
Doberman	42	14.3
Yorkshire Terrier	40	13.7
Boxer (Box, Anterior-Panther)	17 (total)	5.7
Maltese	15	5.0
Beagle	14	4.7
Schweizer	10	3.4
Shetland	9	3.0
Labrador Retriever, Lhasa Apso	7 (total)	2.3
Basset, Cocker Spaniel	6 (total)	2.0
Samoyed	4	1.3
Chow Chow, Fox Terrier	3 (total)	1.0
American Pit Bull Terrier, American Staffordshire Terrier, Border Collie, Cocker Spaniel, German Shepherd Dog, Golden Retriever, Labrador Retriever, Miniature Pinscher, Pomeranian, Portuguese Water Dog, Rottweiler, Shetland Sheepdog, Siberian Husky, Weimaraner	2 (total)	0.7
Alaskan Malamute, Boxer, Boston Terrier, Dalmatian, Doberman Pinscher, English Bulldog, French Bulldog, German Shepherd Dog, Great Dane, Irish Setter, Italian Greyhound, Jack Russell Terrier, Japanese Chin, Lhasa Apso, Maltese, Manchester Terrier, Miniature Pinscher, Pomeranian, Portuguese Water Dog, Rottweiler, Shetland Sheepdog, Siberian Husky, Weimaraner	1 (total)	0.3
Total	322	100

- Ocorre em qualquer raça, mestiço ou SRD, e qualquer idade!

- HPD mais comum em cães com menos de 20kg enquanto HAD mais comum em cães com mais de 20kg. Porém os **Shi Tzu** e **Uzhas...**



9

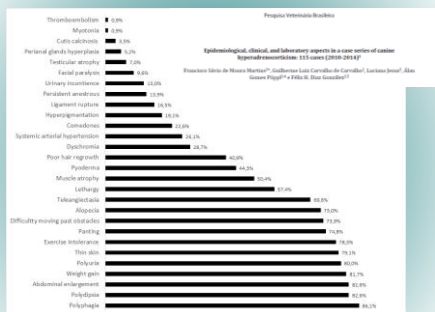
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO HC

Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal)

E.N. Behrend, H.S. Koozeva, R. Nelson, C.E. Reusch, and J.C. Scott-Moncrieff

COMUNS	MENOS COMUNS	INCOMUNS
PU/PD	Letargia	Tromboembolismo
Polidipsia	Hiperpigmentação	Ruptura ligamentos
Ofegação	Comedões	Paralisia nervo facial
Abdômen abaulado	Pele fina	Pseudotumores
Hepatomegalia	Recrescimento piloso fraco	Atrofia testicular
Alopecia Endócrina	Incontinência urinária	Anestro persistente
Fraqueza muscular	Diabetes mellitus	
Hipertensão arterial		

10



11



12

Alopecia



- Evolução lenta e gradual com início em pequenas áreas evoluindo para flancos, perineo, abdômen e eventualmente só restando pelagem na face e extremidades distais dos membros.
- Decorrente da atrofia dos folículos pilosos e das glândulas sebáceas associadas com acúmulo de queratina no folículo atrofiado.

13



14

Falha para Crescer novos pelos

- Decorrente da atrofia folicular;
- Qualquer novo pelo que cresce após tricotomia é esparsos, fino e frágil.
- Normalmente não há novo crescimento ou é muito pequeno.



15

Pele Fina

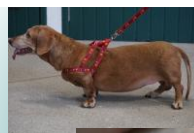
- Pele usualmente fina e enrugada;
- Fácil visualização de vasos e eventuais suturas subcutâneas;
- Resultado da proteólise (colágeno)
- Telangiectasia



16



17



Importância do Exame Ventral do Paciente



18

Atenção com pacientes diabéticos em tratamento e com padrão de alopecia simétrica não pruriginosa

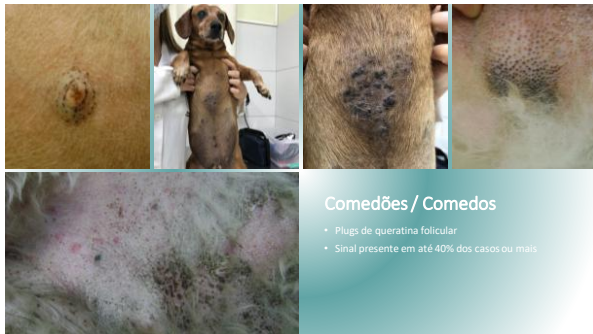


19



Discromia

20



Comedões / Comedos

- Plugs de queratina folicular
- Sinal presente em até 40% dos casos ou mais

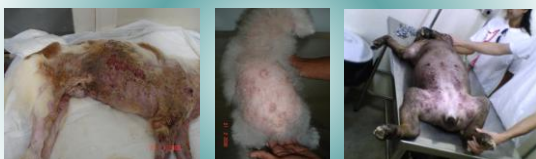
21

Grãos de *Milium*
cisto epidérmico de queratina



22

Piodermatite



- Pioderma presente em cerca de 60% dos casos, decorrente da supressão imunológica;

23

Demodicose / Escabiose

- Diagnóstico de *Demodex canis* em cães adultos sinaliza imunodepressão.
- Escabiose, pouco pruriginosa, e exacerba manifestação clínica após o tratamento



24

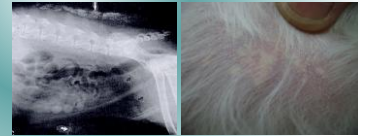
Dermatofitose



25

Calcinosis cutis

- Depósito de cálcio na pele e tecido subcutâneo com formação de placas firmes e irregulares.
- Calcificação distrófica por depósito de agregados cristalinos de íons de Ca e P na matriz da pele (colágeno e elastina).
- Também pode afetar outros tecidos como rins, pulmões e vasos.



26



27

DICAS PARA MANEJO DE CALCINOSE CUTIS

- Rígido controle do HAC
- DMSO tópico líquido (90%) spray, creme ou gel 1x ao dia ou a cada 48h.
- Antibioticoterapia prolongada (Cefalexina)
- Banhos 2x/semana (Triclosan 0,5% + Ac Salicílico 2% + Enxofre 2%)
- Minociclina oral (15mg/kg bid, 4 semanas)?



28

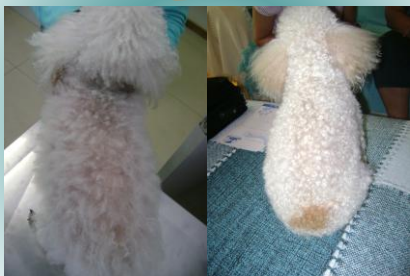


29



30

Pigmentação pelagem após tratamento



31

Dermatoses secundárias a Hiper cortisolismo local - IATROGENIA



32

Dermatoses secundárias a Hiper cortisolismo local - IATROGENIA



33

Dermatoses secundárias a Hiper cortisolismo local - IATROGENIA



• Imagens gentilmente cedidas Dr. Rafael Ferreira

34

OBRIGADO PELA ATENÇÃO

gomespoppl@hotmail.com
alan.poppl@ufrgs.br

 @Alan.Poppl
 @Alan.Poppl
 @endocrinohcv_ufrgs
www.ufrgs.br/petendocrine



35

Síndrome de Cushing (Hiper cortisolismo)

Parte II – Diagnóstico

Prof. Dr. Álan Gomes Pöpl



36

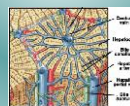
Objetivos da Aula

- Compreender as pistas de Cushing nos exames de triagem (hematologia, bioquímica, urinálise)
- Entender o papel dos exames de imagem (ultrassonografia e imagens avançadas no diagnóstico de Cushing)
- Compreender a base fisiológica dos testes endócrinos para avaliação da função adrenal em pacientes suspeitos de Cushing



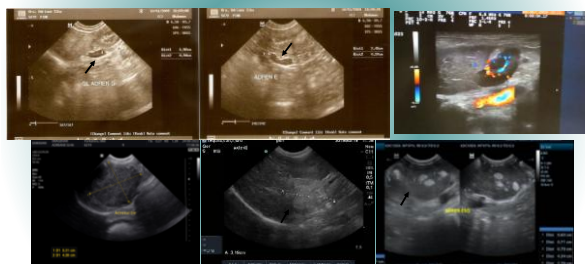
37

Patologia Clínica no Hipercortisolismo

- Eritrocitose, macrocitose
 - Anemia em casos crônicos (~10-15%)
 - Leucograma de estresse** (neutrofilia, monocitose, linfopenia e eosinopenia - **80% casos**)
 - Trombocitose (> 500.000/mm³)
 - Redução TP e TTPA
 - FA (N, ↑, ↑, ↑, ↑, ↑) 80-95% dos casos**
 - GGT (N, ↑)
 - ALT (N, ↑)
 - Creat
 - Fósforo (N, ↓)
 - Ureia
- Glicemia (N, ↑, ↑, ↑)
 • Triglicerídeos (N, ↑, ↑, ↑, ↑, ↑)
 • Colesterol (N, ↑, ↑, ↑)
- EQU:
 - DEU: 1.001 a > 1.030 (**<1.020**)
 - RP: CU (N, ↑, ↑, ↑)
 - Proteinúria glomerular x tubular
- 
- 
- 

38

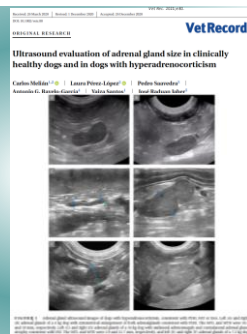
Ultrassonografia de Adrenais



39

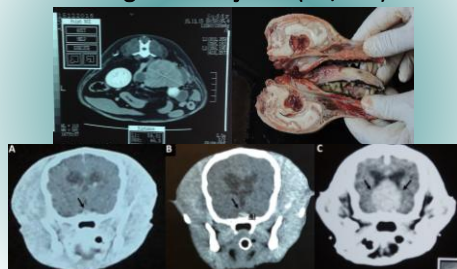
Pontos de corte para caracterizar hiperplasia:

- >>2,5-5 kg = 5.1 mm
- >>5-10 kg = 5.5 mm
- >>10-20 kg = 7.5 mm
- >>20-40 kg = 8.7 mm
- >Sens. Hiperplasia 95,6%
- >US classificou 56% casos como HPD ou HAD, porém 39,6% com assimetria equivocada
- >Atrofia < 5 mm ? Depende do peso...



40

Imagens Avançadas (TC, RM)

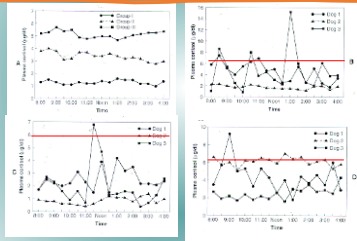


41

Provas Hormonais para Diagnóstico da Síndrome de Cushing

42

•Cortisol Basal (0,5-6 µg/dL) não tem valor diagnóstico



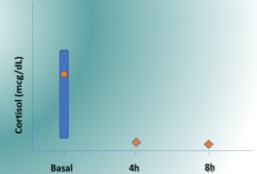
43

Teste de Supressão por Baixa Dose Dexametasona

Avalia a sensibilidade do Eixo HHA à supressão por glicocorticoides - contínua e não tudo ou nada!

1. Coleta amostra basal
2. Aplicação 0,01-0,015 mg/kg dexametasona IV
3. Coletas pós 4 e 8h pós-dexa

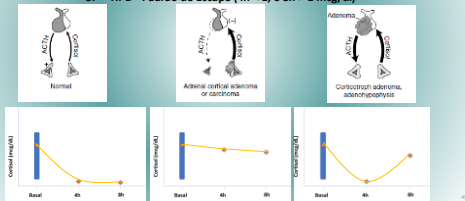
SENSIBILIDADE – 85 a 100%
ESPECIFICIDADE – 44 a 73%



44

Interpretação TSpBDD: 1. + para Cushing? → Cortisol 8h pós-dexa
2. HPD ou HAD? → Relação cortisol 4h x basal

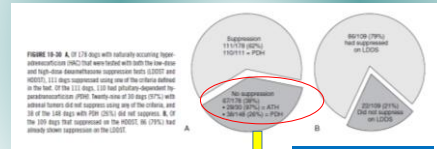
1. Normal - Supressão completa (4 e 8h < 1 mcg/dl)
2. HAD - Falta de supressão (4 e 8h > 1 mcg/dl, e > 50% t0)
3. HPD - Padrão de Escape (4h < 1, e 8h > 1 mcg/dl)



45

“Supress or not supress”

- Pacientes que não suprimem podem ser PDH ou TAF
- Pacientes que suprimem são pituitário-dependentes



TSADD?
Exames de Imagem
ACTH endógeno

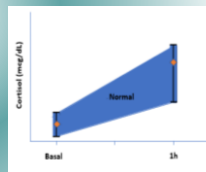
46

Teste de Estimulação por ACTH

Avalia a reserva adrenal

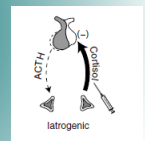
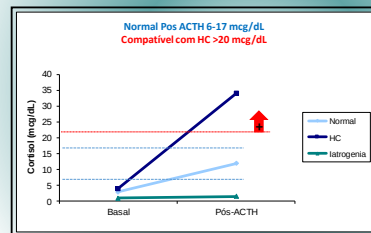
1. Coleta para cortisol basal
2. Aplicação 5 mcg/kg de cosyntropin (Cortrosyn), tetracosactide (Synacthen) ou ACTH suíno recombinante (ACTHEL), IV
3. Coleta para cortisol pós-ACTH em 60 minutos

SENSIBILIDADE p/ HPD – 80 a 83%
SENSIBILIDADE p/ HAD – 57 a 63%
ESPECIFICIDADE – 44 a 73%



47

Interpretação TEpACTH: 1. + para Cushing? → Cortisol pós-ACTH
2. Espontâneo ou Iatrogênico?



48

Síndrome de Cushing (Hiper cortisolismo)

Parte III – Tratamento e Monitoramento

Prof. Dr. Alan Gomes Pöppel



55

Objetivos da Aula

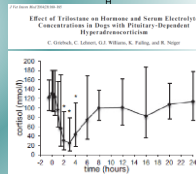
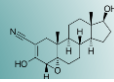
- Revisar base e princípios terapêuticos do hiper cortisolismo canino
- Compreender os princípios de monitoramento da terapêutica de com trilostano
- Entender os princípios terapêuticos da terapia de pacientes com Cushing iatrogênico



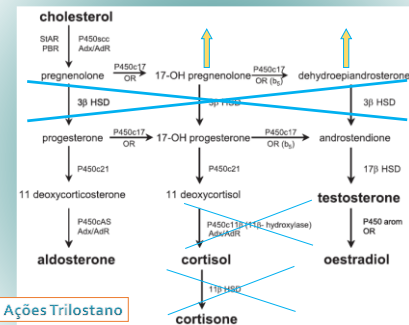
56

TRILOSTANO (VETORYL)

- ✓ Esteróide sintético que atua como inibidor competitivo da esteroidogênese (INIBIÇÃO DA 3 β -HSD)
- ✓ Metabolização hepática → diversos metabólitos, incluindo cetotrilostano que também é ativo
- ✓ Pico de absorção ~ 90 min
- ✓ Duração efeito → ~8h - máximo de 12-18 h



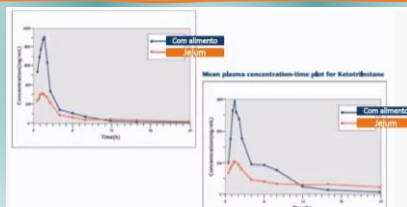
57



58

Administração Sempre com Alimento

- Concentrações plasmáticas de trilostano e do metabólito cetotrilostano após administração com alimento ou em jejum



GRAHAM, Workshop Pesquisa Hormonais, 2020

59

Dose Inicial

- Cães**
 - 0,5 a 1 mg/kg BID
 - 2 mg/kg SID
- Gatos**
 - 1-2 mg/kg BID
 - 10 mg/gato SID a BID

Peso do Cão (Kg)	Dose Inicial (mg/dia)
< 5	10
5–10	30
10–20	60
20–40	120
> 40	240

Dose de Bula não recomendada atualmente: Maior Risco e Menor Eficácia

60

Monitoramento Clínico Terapia com Trilostano

- ❖ Avaliações clínicas periódicas!
- ❖ Ajustes de dose baseados principalmente na clínica
- ❖ Exames gerais nas revisões de acordo com cada caso
- ❖ Na/K e Cortisol



61

Monitoramento: Escore Clínico SC

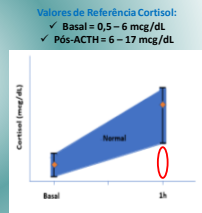
FACTOR	SCORE
Drinking - compared to before the onset of Cushing's	
0 = Normal (drinks the same amount as usual)	
1 = Mild (some increase in drinking)	
2 = Moderate (moderate increase in drinking)	
3 = Severe (consistently more than 10% increase in drinking)	
Urine output - compared to before the onset of Cushing's	
0 = Normal (urinary output the same amount as usual)	
1 = Mild (urine output slightly increased)	
2 = Moderate (moderate increase in urine output)	
3 = Severe (consistently more than 10% increase in urine output)	
Appetite - compared to before the onset of Cushing's	
0 = Normal or decreased appetite (decreased appetite may be due to hyperadrenocorticism, malabsorption or concurrent disease)	
1 = Mild (appetite slightly decreased)	
2 = Moderate (appetite moderately decreased)	
3 = Severe (appetite severely decreased)	
Appearance	
0 = Normal	
1 = Mild (slight increase in hair loss or skin quality)	
2 = Moderate (moderate increase in hair loss and skin quality)	
3 = Severe (severe increase in hair loss and skin quality)	
Activity - compared to before the onset of Cushing's	
0 = Normal	
1 = Mild (slight decrease in activity)	
2 = Moderate (moderate decrease in activity)	
3 = Severe (severe decrease in activity)	
TOTAL SCORE	

62

Monitoramento Hormonal

- Diferentes estratégias, nenhuma 100% validada...

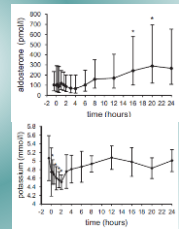
- Teste Estimulação por ACTH 2-3 h após dar trilostano
 - ✓ Faixa alvo: cortisol pós-ACTH entre 1,5 e 5 mcg/dL
- Cortisol pré-trilostano (12h pós-trilostano)
 - ✓ Faixa alvo: cortisol basal entre 1,5 e 5 mcg/dL
- Cortisol 3h pós-trilostano
 - ✓ Faixa alvo: cortisol basal entre 1 e 2,5 mcg/dL



63

TRILOSTANO / complicações

- Bem tolerado na maioria dos casos (anorexia, êmese, diarreia)
- Hipercalemia
- Efeito potencialmente 2º a inibição da aldosterona



64

TRILOSTANO / complicações

- Bem tolerado na maioria dos casos (anorexia, êmese, diarreia)
- Hipercalemia
- Adrenomegalia



*Toldi, Lhasa, 13 anos, HPD em diagnóstico inicial 2009.
AD 2,4 x 1,0 cm
AE 3,2 x 1,2 cm
Trilostano 30 mg, SID

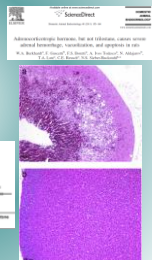
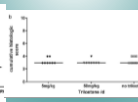
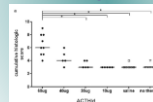


Após 6 meses:
AD 3,4 x 1,8 cm
AE 3,6 x 1,5 cm
E sem resposta clínica satisfatória...

65

TRILOSTANO / complicações

- Bem tolerado na maioria dos casos (anorexia, êmese, diarreia)
- Hipercalemia
- Adrenomegalia,
- Necrose Aguda Adrenal



66

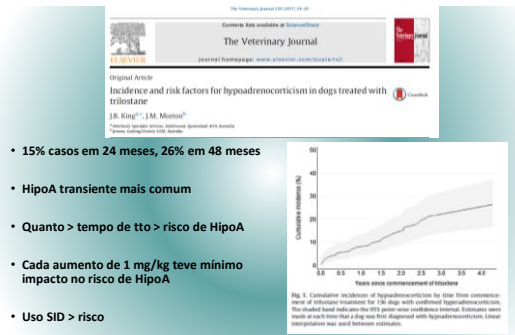
TRILOSTANO / complicações

- Bem tolerado na maioria dos casos (anorexia, êmese, diarreia)
- Hipercalemia
- Adrenomegalia
- Necrose Aguda Adrenal
- **Hipoadrenocorticismo**
- "Tinho", Dash, 12 anos, HPD em Tto com Trilostano 3 mg/kg bid, com apresentação devido à êmese, anorexia, melena e prostração acentuada

- Na = 145 mEq/L
- K = 6,2 mEq/L

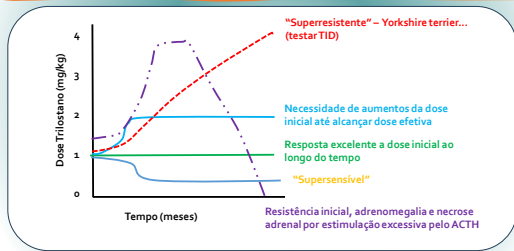
Paciente: Tinho		Muito Doentinho	
Espécie: Canine		Idade: 12 anos	
Proprietário: Dono			
Data		Diagnóstico	
24/04/2012		Hipoadrenocorticismo secundário	
Tratado por: 3 mg/kg bid		A. R. 24/04/12	

67



68

Padrões de Respostas ao Trilostano



69

Síndrome de Cushing IATROGÊNICA

- Inibição do eixo secundário a glicocorticoidoterapia crônica...



- Desmame gradual para evitar crise Addisoniana (vômitos, náusea, hiporexia, diarreia, prostração, hipotensão, hipoglicemia...)

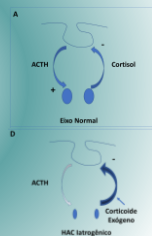


70

Síndrome de Cushing IATROGÊNICA

- Independente de qual glicocorticoide estava sendo usado, via de administração, ou tempo de tratamento:

- Reduzir para doses fisiológicas de prednisona/prednisolona (0,2-0,5 mg/kg) por 5-7 dias
- Se tolerar bem, passar para dias alternados...
- Se tolerar bem, passar para cd 3 dias antes de suspender



71

PONTOS-CHAVE!

1. Deve-se testar para HC pacientes com sinais clínicos e alterações físicas compatíveis! Alterações laboratoriais sugestivas e/ou alterações de imagem compatíveis (ultrassonografia adrenais / tomografia hipófise) também motivam testar o paciente
2. Os testes hormonais não são perfeitos, e falsos-negativos são comuns. Os valores de referência dos testes atuais precisam ser revisados!
3. Devido a segurança e praticidade atualmente o trilostano é a principal terapia médica para o HC
4. Monitoramento frequente é mandatório, pois efeitos colaterais diversos são possíveis, desde resistência ao efeito da droga até necrose adrenal e hipoadrenocorticismo

72

OBRIGADO PELA ATENÇÃO

gomespoppl@hotmail.com

alan.poppl@ufrgs.br

 @Alan.Poppl

 @Alan.Poppl

 @endocrinohcv_ufrgs

 www.ufrgs.br/petendocrine

