

RESPOSTA ADRENOCORTICAL EM CANINOS TRATADOS COM BETAMETASONA E FLUDROCORTISONA POR VIA AURICULAR¹

CANINE ADRENOCORTICAL RESPONSE TO OTIC BETAMETHASONE AND FLUDROCORTISONE

Luiz Fernando Jantzen Gaspar², Luiz Carlos Ribeiro Fan³,
Anne Santos do Amaral⁴

RESUMO

Vinte e quatro caninos adultos hígidos, sem raça definida, machos e fêmeas, com peso e idade variados, foram divididos igualmente em grupo controle, betametasona, fludrocortisona, e receberam, por via auricular, 2ml diários das seguintes soluções: salina a 0,9%, fosfato dissódico de betametasona a 0,1% e acetato de fludrocortisona a 0,1%, respectivamente. Os animais foram submetidos a duas aplicações diárias de 0,5ml da solução correspondente em cada conduto auditivo, durante um período de 14 dias. Foram realizadas colheitas de sangue da jugular no 7º e 14º dias de tratamento e no 7º dia após o término dos tratamentos. Realizou-se a determinação dos níveis séricos de cortisol pré e pós-estímulo com ACTH. Os grupos betametasona e fludrocortisona apresentaram um decréscimo significativo ($P < 0,05$) do cortisol pré e pós-ACTH em todas as datas de colheita. Conclui-se que a betametasona e a fludrocortisona, usadas pela via auricular, produzem efeitos consideráveis sobre a função adrenocortical.

Palavras-chave: betametasona, fludrocortisona, auricular, adrenocortical, canino.

SUMMARY

Twenty four mature mixed-breed dogs, healthy, male and female, of several weights and ages were divided into control, betamethasone and fludrocortisone groups and received 2ml daily of these solutions: 0.9% saline solution, 0.1% betamethasone disodic phosphate and 0.1% fludrocortisone acetate, respectively. The dogs received, twice in day, 0.5ml of corresponding solution into each external ear canal for 14 days. During the treatments were realized collections of data on 7th and 14th day and in post-treatment (seven days later the end of

treatments). In these times were obtained blood samples by jugular venopuncture, for serologic determination of level serum cortisol pre- and post-ACTH. The pre- and post-ACTH cortisol concentrations of fludrocortisone and betamethasone groups reduced significantly ($P < 0.05$) compared with control, during the experiment. Betamethasone and fludrocortisone by otic administration produce considerable effects in the adrenocortical function.

Key words: betamethasone, fludrocortisone, auricular, adrenocortical, canine.

INTRODUÇÃO

O emprego dos corticosteróides começou em 1949, quando seres humanos com artrite reumatóide, tratados com cortisona, apresentaram acentuada melhora. Nos anos que se seguiram, os corticosteróides tornaram-se medicamentos bastante usados e receitados na medicina veterinária. Foram documentadas extraordinárias melhoras induzidas por corticosteróides em uma ampla gama de doenças, especialmente naquelas com inflamação grave ou lesões imunologicamente mediadas. Entretanto, os efeitos benéficos da terapia com corticosteróides foram acompanhados por efeitos adversos, e atualmente acredita-se que 50% dos casos de excesso de corticosteróide circulante em caninos tenha origem iatrogênica (CHASTAIN, 1992).

¹ Parte da dissertação de mestrado apresentada pelo primeiro autor ao curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), RS.

² Médico Veterinário, Mestre, Professor Assistente do Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), RS. CEP 96100-900. Autor para correspondência.

³ Médico Veterinário, Mestre, Professor Titular, Departamento de Clínica de Pequenos Animais, CCR – UFSM.

⁴ Médico Veterinário, Mestre, Professor Substituto, Departamento de Clínica Veterinária, FV – UFPEL.

Corticosteróides administrados por via tópica são usados no tratamento de doenças dermatológicas no homem e em outras espécies, determinando uma melhora na inflamação cutânea. Embora o uso do esteróide tópico tenha como objetivo efeitos locais, a absorção e conseqüentemente seus efeitos sistêmicos foram observados. A atrofia adrenocortical induzida por corticosteróide foi descrita em cães em 1961. Embora a primeira morte em canino causada por corticosteróide tenha sido relatada em 1968, o significado clínico dos problemas decorrentes da sua administração não foi considerado até 1974 (CHASTAIN, 1992).

Além da atrofia adrenocortical, outro efeito freqüentemente observado durante a aplicação dos esteróides é o bloqueio temporário da córtex adrenal. Pesquisa realizada em caninos tratados com acetato de triamcinolona e dexametasona, através de aplicações auriculares diárias (1mg), durante 21 dias, demonstrou acentuada depressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, caracterizada pela diminuição do nível sérico de cortisol pré e pós-ACTH. De acordo com as colheitas realizadas no 7^o e 14^o dia após a interrupção dos esteróides, alguns animais permaneciam com inadequada liberação de cortisol em resposta ao ACTH exógeno (MORIELLO *et al.*, 1988).

Considerando os propósitos terapêuticos, há uma incidência crescente de casos de hiperadrenocorticismos iatrogênicos devido ao aparecimento de glicocorticóides novos e mais potentes, especialmente as formas injetáveis de absorção lenta. Em caninos, a causa da doença tem sido atribuída ao efeito de vários tipos de glicocorticóide, empregados em doses variadas, através de diferentes intervalos e vias de aplicação. As vias de administração oral, parenteral, oftálmica e tópica têm sido apontadas como promotoras mais comuns da supressão adrenocortical (CHASTAIN, 1986, ROMATOWSKI, 1990, NELSON & COUTO, 1994).

CHASTAIN & GRAHAM (1979), realizando experimento com a prednisona por via oral em dois grupos de caninos, observaram uma insuficiência adrenocortical mesmo após a interrupção do glicocorticóide. O teste da função adrenal apresentou níveis reduzidos de cortisol antes e após o estímulo com ACTH. Pesquisa semelhante realizada por SPENCER *et al.* (1980), com a metilprednisolona via oral e o acetato de metilprednisolona semanalmente, via intramuscular, durante 9 semanas, demonstrou uma diminuição do cortisol pré e pós- estímulo com ACTH. O grupo de cães que recebeu o acetato de metilprednisolona ainda permanecia com valores baixos de cortisol

cerca de duas semanas após o término do tratamento. Supressão adrenocortical foi também observada por KEMPPAINEN & SARTIN (1984), empregando a dexametasona em dose única, por via endovenosa.

Abordando a terapia da otite externa, NOXON (1994) recomendou o glicocorticóide como agente antiinflamatório tópico, porém ressaltou que este quimioterápico é absorvido significativamente pelo conduto auditivo externo, afetando o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal.

Experimento realizado por ZENOBLE & KEMPPAINEN (1987), empregando glicocorticóides (triamcinolona, fluocinonida e betametasona) sobre a pele de caninos durante 5 dias, demonstrou uma rápida e sustentada depressão adrenocortical. Esta resposta foi demonstrada pelos baixos níveis de cortisol plasmático pré e pós-ACTH. Duas semanas após o término do tratamento, os níveis de cortisol pré-ACTH retornaram ao normal, porém os níveis de cortisol pós-ACTH permaneciam ainda suprimidos.

A supressão adrenocortical decorrente do emprego de glicocorticóides oftálmicos também foi demonstrada por ROBERTS *et al.* (1984) e EICHENBAUM *et al.* (1988), trabalhando com caninos hígdos adultos, tratados com instilações oftálmicas diárias de acetato de prednisolona 1%, durante um mês. Os resultados ainda mostraram que, duas semanas após a interrupção do tratamento, os valores de cortisol pós-ACTH permaneciam significativamente baixos. Dados semelhantes foram descritos por GASPARG *et al.* (1993), empregando o fosfato dissódico de betametasona 0,1% pela mesma via. Os resultados mostraram uma diminuição dos níveis de cortisol pré e pós-ACTH na primeira e na segunda semana de tratamento, sendo mais acentuado na segunda semana.

Para SCHECHTER (1977), a síndrome de Cushing ou hiperadrenocorticismos em caninos é uma manifestação clínico-patológica do excesso de glicocorticóide endógeno ou exógeno, onde os valores basais de cortisol plasmáticos são muito baixos (menores que 2µg/100ml), especialmente quando os esteróides sintéticos foram administrados recentemente. Complementando, MEYER *et al.* (1992) salientaram que o cortisol pós-estímulo com ACTH permanece baixo ou discretamente aumentado.

Considerando que corticosteróides são freqüentemente aplicados em tratamentos auriculares e que existem poucas evidências sobre os efeitos sistêmicos durante a sua aplicação, procurou-se determinar se o fosfato dissódico de betametasona e o acetato de fludrocortisona, administrados separadamente, por via auricular, após um breve

período, produzem efeitos sobre a função adrenocortical.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste experimento, foram utilizados 24 caninos adultos hígidos, sem raça definida, de ambos os sexos, com peso e idade variados, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Santa Maria. Os animais foram igualmente divididos em três grupos, denominados de controle, betametasona e fludrocortisona.

Durante um período de 14 dias, os três grupos foram submetidos a duas aplicações diárias de 0,5ml da solução correspondente em cada conduto auditivo: os animais do grupo controle foram tratados com solução fisiológica a 0,9%^a; no grupo betametasona foi administrado fosfato dissódico de betametasona a 0,1%^b; no grupo fludrocortisona, acetato de fludrocortisona a 0,1%^c.

Para a avaliação da função adrenocortical, foram medidos os níveis de cortisol sérico antes e após o estímulo com ACTH sintético (pré e pós-ACTH), no sétimo dia de tratamento, no 14^o dia de tratamento e sete dias após o término do tratamento (pós-tratamento). Após a colheita de sangue por punção da jugular para a determinação do cortisol basal, foi aplicado 0,25mg/kg de tetracosáctida^d (ACTH sintético), em dose única, por via intramuscular. Uma hora após esta aplicação, foi feita colheita de sangue, para nova dosagem sérica do cortisol.

Os níveis de cortisol sérico pré e pós-ACTH foram determinados pela técnica de imunensaio enzimático por luminescência desenvolvida em espectrofotômetro^e (Sistema Immulite). Quando os valores das amostras foram superiores a 1,0µg/dl, empregou-se o *kit* Immulite Cortisol^f e para amostras inferiores a 1,0µg/dl, o *kit* Cortisol Serozyme^f.

Como modelo estatístico foi utilizado delineamento inteiramente casualizado com 8 repetições. Nas parcelas principais, três tratamentos (controle, betametasona, fludrocortisona) e nas subparcelas, três datas de colheita; as duas primeiras (7^o e 14^o dias) realizadas durante o tratamento e a última no período pós-tratamento (PT). A comparação das médias foi efetuada com o auxílio do teste de Tukey, em nível de 5% de probabilidade, protegido pelo teste F mediante análise da variância.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 1, pode ser observado que os grupos betametasona e fludrocortisona comparados

Tabela 1 - Valores médios de cortisol sérico pré e pós-estímulo com ACTH sintético durante os dias de colheita nos grupos controle, betametasona e fludrocortisona.

Tratamento	Cortisol pré (µg/dl)			Cortisol pós (µg/dl)		
	7 ^o	14 ^o	PT*	7 ^o	14 ^o	PT*
Controle	8,7 ^a	1,7 ^a	8,1 ^a	26,2 ^a	12,7 ^a	26,3 ^a
Betametasona	0,6 ^b	0,3 ^b	0,8 ^b	6,8 ^b	4,6 ^{ab}	5,9 ^b
Fludrocortisona	0,6 ^b	0,2 ^b	0,6 ^b	5,9 ^b	3,0 ^b	6,0 ^b

* Pós-tratamento.

a,b Médias com letras diferentes dentro da mesma coluna são significativamente diferentes (P<0,05) pelo teste de Tukey.

com o controle apresentaram uma diminuição significativa (P<0,05) dos níveis de cortisol pré-ACTH, inferiores aos valores de referência, nos três dias de colheita. A marcante depressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal antes do teste com o ACTH sintético é demonstrada graficamente na figura 1.

Conforme citaram CHASTAIN (1986), ROMATOWSKY (1990) e NELSON & COUTO (1994), as vias oral, parenteral, oftálmica, auricular e cutânea têm sido apontadas como principais promotoras do hiperadrenocorticismio iatrogênico. Resultados encontrados por MORIELLO *et al.* (1988), empregando, pela via auricular, medicamentos contendo triamcinolona e dexametasona a grupos diferentes de caninos sadios comprovaram este fato. Na terapia das otites externas, os glicocorticóides são absorvidos significativamente, afetando o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, salientou NOXON (1994). Outro experimento realizado por ZENOBLE &

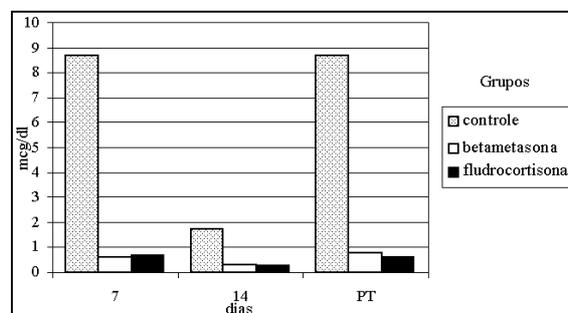


Figura 1 - Valores séricos de cortisol pré-ACTH, nos dias de colheita (7^o, 14^o, pós tratamento - PT), para os grupos controle, betametasona e fludrocortisona.

KEMPPAINEN (1987) em caninos saudáveis, tratados com triamcinolona, fluocinonida e betametasona por via cutânea, demonstrou também uma insuficiência da atividade adrenocortical.

Os achados obtidos neste estudo ainda comparam-se favoravelmente com as publicações de ROBERTS *et al.* (1984), EICHENBAUM *et al.* (1988) e GASPAR *et al.* (1993), que relataram diminuição da resposta adrenocortical em caninos submetidos a instalações diárias com glicocorticoide oftálmico, durante períodos breves de tratamento.

Os resultados de cortisol sérico pós-ACTH, obtidos nas três datas de colheita dos grupos betametasona e fludrocortisona, elevaram-se discretamente, não atingindo os valores de referência e permanecendo abaixo dos valores do controle. Os baixos níveis de cortisol sérico, indicando uma insuficiente resposta da adrenal ao estímulo, são representados na figura 2. Nas observações do 7º dia e do pós-tratamento, os valores médios para os grupos betametasona e fludrocortisona foram significativamente ($P < 0,05$) inferiores ao controle, porém no 14º dia (embora tenha ocorrido uma diminuição dos níveis de cortisol nos grupos betametasona e fludrocortisona) apenas o grupo tratado com fludrocortisona foi estatisticamente significativo ($P < 0,05$).

Estes achados foram similares aos de CHASTAIN & GRAHAM (1979) e SPENCER *et al.* (1980), empregando a prednisona e a metilprednisolona diariamente e em dias alternados a grupos diferentes de caninos. Experimento análogo, empregando a dexametasona, por via endovenosa, em dose única, realizado por KEMPPAINEN & SARTIN (1984) demonstrou também tais efeitos.

Os baixos níveis de cortisol basal encontrados também foram mencionados por SCHECHTER (1977), o qual atribuiu o decréscimo

do cortisol à recente administração de esteroide exógeno. Já os níveis médios de cortisol pós-ACTH mantiveram-se inferiores ao do grupo controle, conforme a citação de MEYER *et al.* (1992).

Notavelmente, observou-se que, 7 dias após a interrupção do tratamento (pós-tratamento), os níveis de cortisol pré (basal) e pós-estímulo permaneceram baixos, caracterizando a persistência da insuficiência adrenocortical, conforme descreveram ZENOBLE & KEMPPAINEN (1987) e EICHENBAUM *et al.* (1988).

Portanto, conclui-se que a betametasona e a fludrocortisona, usadas pela via auricular, na frequência estabelecida, produzem efeitos depressores consideráveis sobre a função adrenocortical.

FONTES DE AQUISIÇÃO

^aSolução Fisiológica 0,9%. Ind. BASA. Caxias do Sul, RS.

^bGarosone Solução Oto-oftálmica. Shering Plough Ltda. Rio de Janeiro, RJ.

^cPanotil Solução Otológica. Zambon Laboratórios S/A. São Paulo, SP.

^dCortrosina. Akzo, Divisão Organon. São Paulo, SP.

^eDPC - Diagnostic Products Corporation. 5700 West 96th Street, Los Angeles, CA.

^fSerono Diagnostic S.A. 1267 Coisins, Switzerland.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHASTAIN, C.B. **Clinical endocrinology of companion animals**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. Cap. 20: Glucocorticoid therapeutics, iatrogenic secondary hypoadrenocorticism, and iatrogenic hyperadrenocorticism: p. 409-430.

CHASTAIN, C.B. Uso de corticosteróides. In: ETTINGER, S.J. **Tratado de medicina interna veterinária**. 3. ed. São Paulo: Manole, 1992. v. 1, cap. 52, p. 434-449.

CHASTAIN, C.B., GRAHAM, C.L. Adrenocortical suppression in dogs on daily and alternate-day prednisone administration. **American Journal of Veterinary Research**, v.40, n.7, p. 936-941, 1979.

EICHENBAUM, J.D., MACY, D.W., SEVERIN, G.A., *et al.* Effect in large dogs of ophthalmic prednisolone acetate on adrenal gland and hepatic function. **Journal American Animal Hospital Association**, v. 24, n. 6, p. 705-709, 1988.

GASPAR, L.F.J., FAN, L.C.R., LOPES, S.T.A., *et al.* Efeito da betametasona oftálmica na função hepato-adrenal em cães. In: XV CONGRESSO BRASILEIRO DA ANCLIVEPA, 1993. Rio de Janeiro, RJ. **Anais...** Rio de Janeiro, ANCLIVEPA, 1993. p. 117.

KEMPPAINEN R.J., SARTIN, J.L. Effects of single intravenous doses of dexamethasone on baseline plasma cortisol concentrations and responses to synthetic ACTH in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, n. 4, p. 742-746, 1984.

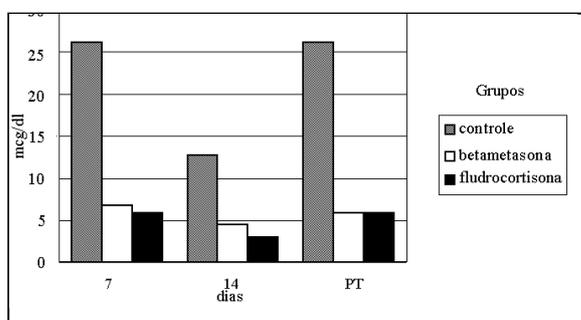


Figura 2 - Níveis séricos de cortisol pós-ACTH nos dias de colheita (7º, 14º, pós-tratamento - PT), para os grupos controle, betametasona e fludrocortisona.

- MEYER, D.J., COLES, E.H., RICH, L.J. **Veterinary laboratory medicine – interpretation and diagnosis**. Philadelphia: Saunders, 1992. Cap. 5: Hepatic test abnormalities: p. 55-70.
- MORIELLO, K.A., SAWYER-FEHRER, S.L., MEYER, D.J. *et al.* Adrenocortical suppression associated with topical otic administration of glucocorticoids in dogs. **Journal of American Medical Association**, v. 193, n. 3, p. 329-331, 1988.
- NELSON, R.W., COUTO, C.G. **Fundamentos de medicina interna de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1994. Cap. 52: Distúrbios da glândula adrenal: p. 431-443.
- NOXON, J.O. Otitis externa. In: BIRCHARD, S.J., SHERDING, R.G. **Saunders manual of small animal practice**. Philadelphia: Saunders, 1994. Sec. 5, cap. 21, p. 375-379.
- ROBERTS, S.M., LAVACH, J.D., MACY, D.W., *et al.* Effect of ophthalmic prednisolone acetate on the canine adrenal gland and hepatic function. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, n. 9, p. 1711-1714, 1984.
- ROMATOWSKY, J. Iatrogenic adrenocortical insufficiency in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 196, n. 7, p. 1144-1146, 1990.
- SCHECHTER, R.D. Hyperadrenocorticism. In: KIRK, R.W. **Current veterinary therapy VI: small animal practice**. Philadelphia: Saunders, 1977. p. 1027-1031.
- SPENCER, K.B., THOMPSON, F.N., CLEKIS, T., *et al.* Adrenal gland function in dogs given methylprednisolone. **American Journal of Veterinary Research**, v. 41, n. 9, p. 1503-1506, 1980.
- ZENOBLE, R.D., KEMPPAINEN, R.J. Adrenocortical suppression by topically applied corticosteroids in healthy dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 191, n. 6, p. 685-688, 1987.