



DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

Área de Clínica Médica de Pequenos Animais

Acadêmico: Gabriel Costa Jacobina

Orientador: Prof. MSc. Daniel Gerardi

Supervisora: Méd. Vet. Karine Kleine

Supervisor: Méd. Vet. MSc. Dr. Vitor Márcio Ribeiro

Brasília – DF

Novembro, 2006

DEDICATÓRIA

Primeiramente gostaria de dedicar a Deus, o grande arquiteto do universo, por sempre escutar minhas preces e me conceder a capacidade de concluir mais uma, das inúmeras etapas da minha vida.

À Marisa Jacobina, minha mãe, e ao Asdrúbal Jacobina, meu pai, por investirem, até mesmo com muito sacrifício, por incentivarem e acreditarem sempre no meu potencial, dando assim força para essa conquista. Vocês são meu orgulho e fontes de minha inspiração. Espero corresponder em tudo. O investimento em mim não foi em vão.

Aos meus avós, por passar suas experiências e carinho que só eles sabem fazer.

Ao meu irmão e colega Guilherme, e irmã Camila, que mesmo com pequenas briguinhas, estiveram sempre ao meu lado durante toda a minha vida e me fazem ser feliz.

Sendo impossível citar todos aqui, queria dedicar também aos meus amigos do Guará, por conviver momentos maravilhosos e tristes. São amigos inseparáveis e que souberam entender meus motivos de ausência nos eventos durante alguns períodos do curso e por terem-me dado todo apoio e carinho.

Aos amigos e colegas Tales Reis e Edson Júnior, que sem eles acho que não teria o mesmo rendimento durante o curso. São amigos inesquecíveis igualmente e que souberam compreender os momentos difíceis que passamos durante a faculdade.

Aos quase doutores e amigos Carlos Eduardo Vasconcelos da Silva e Roselene Ecco, por terem tido toda paciência e me passado muitas informações durante meu curso, sempre me incentivando a estudar e pesquisar os casos observados.

Ao meu orientador, MSc. Daniel Gerardi e Supervisores, Karine Kleine e Vitor Ribeiro, que mesmo num período pequeno e tempo escasso, ainda conseguiram me ensinar muitas coisas e mostrar o caminho para a conclusão desta etapa.

4. HIPERADRENOCORTICISMO	31
4.1. Revisão Bibliográfica	31
4.1.1. Introdução	31
4.1.2. Etiologia	31
4.1.2.1. Hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente	32
4.1.2.2. Tumores adrenocorticais	33
4.1.2.3. Hiperadrenocorticismismo iatrogênico	34
4.1.3. Características clínicas	34
4.1.3.1. Incidência	34
4.1.3.2. Sinais clínicos	34
4.1.4. Diagnóstico	38
4.1.4.1. Patologia clínica	38
4.1.4.2. Diagnóstico por imagem	39
4.1.4.3. Teste do eixo hipofisário-adrenocortical	40
4.1.4.4. Teste de supressão por baixa dose de dexametasona	41
4.1.4.5. Teste de estimulação com ACTH	42
4.1.4.6. Proporção cortisol/creatinina urinária	43
4.1.4.7. Teste de supressão por alta dose de dexametasona	44
4.1.4.8. Concentração de ACTH endógeno	45
4.1.5. Tratamento	46
4.1.5.1. Tratamento médico do hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente	46
4.1.5.1.1 Mitotano	46
4.1.5.1.2. Tratamento de diabetes melito concomitante	48
4.1.5.1.3. Tratamento clínico com cetoconazol	48
4.1.5.1.4. Tratamento com trilostano	49
4.1.5.1.5. Tratamento com L-Deprenil	50
4.1.5.2. Tratamento de hiperadrenocorticismismo por tumor adrenocortical	51
4.1.6. Prognóstico	52

4.1.7. Relato de caso - Cão da raça pequinês com hiperadrenocorticismo.....	53
4.1.8 Discussão.....	57
5. CONCLUSÃO.....	62
6.REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	52

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Corte transversal de coração, evidenciando a hipertrofia acentuada do miocárdio de um gato com CMH..... 21
- Figura 2 - Trombo na bifurcação da aorta distal em gato com CMH..... 22
- Figura 3 – Projeção radiográfica lateral e dorsoventral, ambas evidenciando aumento de átrio esquerdo e alteração no posicionamento do coração..... 25
- Figura 4 - Bloqueio fascicular esquerdo de um gato com CMH..... 26
- Figura 5 - Imagem obtida pelo ultra-som no eixo paraesternal direito. Observe a hipertrofia acentuada do V.E. e dilatação do átrio esquerdo..... 27
- Figura 6 - Cão com hiperadrenocorticismos apresentando alopecia nos troncos e extremidades e hiperpigmentação cutânea. 35
- Figura 7 - Cadela castrada com hiperadrenocorticismos, ilustrando distensão abdominal, pele fina, comedões e calcinose cutânea..... 37
- Figura 8 - Cão com hiperadrenocorticismos com acentuada distensão abdominal.. 37
- Figura 9- Ultra-som de uma cadela com tumor adrenocortical, mostrando aumento de 3,8X1,7cm..... 39

Figura 10 - Esquema demonstrando nível cortisol após teste de supressão com alta dose de dexametasona em cão normal e com os tipos de hiperadrenocorticismos..... 45

Figura 11 - Cão (Peppy) com hiperadrenocorticismos apresentando alopecia bilateral simétrica e hiperpigmentação cutânea..... 56

Figura 12 - Cão (Peppy) com discreto aumento abdominal devido ao hiperadrenocorticismos..... 57

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Resultado de exames bioquímicos.....	53
Quadro 2 - Resultado do teste de supressão de cortisol sérico com baixa dose de dexametasona.....	54
Quadro 3 - Resultado do exame de urina coletado antes da cirurgia.....	54
Quadro 4- Resultado de exames de eletrólitos séricos após a adrenalectomia.....	55
Quadro 5 - Cortisol sérico coletado após a adrenalectomia.....	55
Quadro 6 - Cortisol sérico após 2 meses da cirurgia.....	55
Quadro 7 - Teste de supressão com baixa dose de dexametasona.....	55
Quadro 8 - Resultado do exame de urina.....	56

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Total de animais atendidos/acompanhados durante o período de estágio pela Renal Vet, entre 31 de Julho à 01 de Setembro de 2006. Apresentando quantidade e percentagem entre as diferentes espécies observadas..... 14
- Tabela 2- Procedimentos na área de nefrologia acompanhados durante o estágio supervisionado pela Renal Vet entre 31 de Julho à 01 de Setembro de 2006..... 14
- Tabela 3 - Exames realizados durante o estágio supervisionado pela Renal Vet entre 31 de Julho à 01 de Setembro de 2006..... 15
- Tabela 4 - Diagnóstico e suspeitas clínica dos animais observados durante o estágio supervisionado na Renal Vet, no período entre 31 de Julho à 01 de setembro de 2006..... 15
- Tabela 5 - Total de animais atendidos/acompanhados durante o período de estágio supervisionado entre 05 de Setembro à 04 de Outubro de 2006 na Clínica Veterinária Santo Agostinho. Apresentando quantidade e percentagem entre as diferentes espécies observadas..... 16
- Tabela 6 - Exames complementares realizados durante o estágio supervisionado na clínica veterinária Santo Agostinho durante 05 de Setembro à 04 de Outubro de 2006..... 16

Tabela 7 - Diagnósticos e suspeitas clínicas observadas durante o estágio supervisionado na Clínica Veterinária Santo Agostinho no período entre 05 de setembro a 04 de outubro de 2006.....	17
--	----

1. INTRODUÇÃO

O estágio curricular obrigatório em Medicina Veterinária foi realizado na Clínica Renal Vet e Clínica Veterinária Santo Agostinho, sendo supervisionado pela Dra. Karine Kleine e Dr. Vitor Márcio Ribeiro e orientado pelo MSc. Daniel Gerardi

Renal Vet se situa na cidade do Rio de Janeiro, no estado do Rio de Janeiro, tendo o horário de funcionamento das 09:00 às 20:00 horas de segunda a sexta e sábado de 08:00 às 13:00 horas para atendimento ao público, e quando há animais que necessitam de internação ou estão em pós-operatório, dispõe de plantonistas na parte noturna.

A clínica tem como suas principais especialidades as áreas de nefrologia, cardiologia, endocrinologia e acupuntura, mas também fornece outros serviços. A estrutura é composta de dois consultórios, uma sala cirúrgica com aparelho de anestesia inalatória, uma sala radiológica, sala de internação de animais com doenças infecto-contagiosas, dispõe de um ecocardiograma e um eletrocardiograma, laboratório de patologia clínica, farmácia, 2 aparelhos de hemodiálises.

Renal Vet dispõe de 6 veterinários, 2 funcionários de enfermagem, plantonistas, sendo que os veterinários têm suas especialidades: Dra. Karine trabalha na área de nefrologia e cardiologia, Dr. Ricardo na área de patologia clínica, Dr. Luís Augusto na área de endocrinologia e cirurgias, Dr. Marcio Beinstain com acupuntura, nefrologia, tomografia eletrônica, Dra. Juliana Derenne com a parte de ultra-sonografia, Dra. Juliana na clínica geral, Dra. Helena com radiologia. A Renal Vet atende pacientes encaminhados por outras clínicas veterinárias e assim fazem-se os exames solicitados.

A Clínica Veterinária Santo Agostinho se localiza em Belo horizonte, no estado de Minas Gerais. Conceituada por ter também profissionais especializados, além de tratar animais com Leishmaniose na região e possuir uma infra-estrutura diferenciada. Contendo assim no térreo: uma recepção; dois consultórios grandes; Um centro de diagnóstico, com uma sala de radiologia; uma sala para cardiologia, ultra-sonografia e ainda uma sala para exame oftalmológico. O primeiro andar, dispõe de uma sala onde ficam os animais que precisam de um cuidado maior, como pós-operatórios; 2 canis para internação, sendo um desses para doenças infecto-contagiosas; duas salas cirúrgicas; um gatil; uma sala de cirurgia oftalmológica e outra de odontologia. No segundo andar temos a sala da gerencia, sala de reunião e estudos, sala de patologia clínica, e a farmácia. E por fim, no terceiro e ultimo andar, eles contam com o serviço de banho/tosa, fisioterapia e hotel.

Seu horário de funcionamento é de 24 horas, permitindo dessa maneira internações.

A Santo Agostinho dispõe de 9 veterinários, atendimento especializado na área de cirurgia, dermatologia, cardiologia, diagnóstico por imagem, patologia clínica, nutrição, oftalmologia, odontologia, e outras. Ainda tem veterinárias responsáveis pela internação e plantonistas.

Esses locais foram escolhidos para o estágio supervisionado devido à elevada casuística e serviços especializados prestados por profissionais de renome.

2. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

O estágio obrigatório foi realizado na área de clínica médica de pequenos animais entre os dias 31 de Julho a 01 de setembro de 2006, na Renal Vet, perfazendo um total de 250 horas de atividades. Em seguida, do dia 05 de setembro ao dia 04 de outubro de 2006, na clínica Santo Agostinho, perfazendo 260 horas de atividades, dando num total de 510 horas de atividades desenvolvidas durante o estágio supervisionado.

Durante o período de estágio na Renal Vet, foram acompanhados 58 animais, sendo que 54 cães e 4 gatos, conforme pode ser observado na Tabela 1. Nas Tabelas 2 e 3 encontram-se os exames solicitados, diagnósticos e suspeitas clínicas respectivamente.

Tabela 01 - Total de animais atendidos/acompanhados durante o período de estágio pela Renal Vet, entre 31 de Julho à 01 de Setembro de 2006. Apresentando quantidade e percentagem entre as diferentes espécies observadas.

Espécie	Quantidade	%
Caninos	54	93,1
Felinos	4	6,9
Total	58	100

Tabela 02- Procedimentos na área de nefrologia acompanhados durante o estágio supervisionado pela Renal Vet entre 31 de Julho à 01 de Setembro de 2006

Procedimento	Quantidade	%
Hemodiálise	3	75
Díálise peritoneal	1	25
Total	4	100

Tabela 03- Exames realizados durante o estágio supervisionado pela Renal Vet entre 31 de Julho à 01 de Setembro de 2006.

Exames	Quantidade	%
Hemograma/Bioquímico	15	16
Ecocardiografia	23	24
Eletrocardiografia	10	10
Radiografia	15	16
Urinálise	15	16
Ultra-sonografia	18	18
Total	96	100

Tabela 04- Diagnóstico e suspeitas clínica dos animais observados durante o estágio supervisionado na Renal Vet, no período entre 31 de Julho à 01 de setembro de 2006.

Suspeita/Diagnóstico	Quantidade	%
Cardiomiopatia dilatada	1	1,47
Cardiomiopatia hipertrófica	1	1,47
Cistite	4	5,88
Cor pulmonale	4	5,88
Diabetes Melitus	2	2,94
Displasia coxo-femoral	1	1,47
Endocardiose	20	29,41
Epilepsia idiopática	1	1,47
Eriquiose	1	1,47
Hemangiossarcoma	1	1,47
Hérnia de disco	2	2,94
Hidrocefalia	1	1,47
Hiperadrenocorticismo	1	1,47
Hipotireodismo	1	1,47
Insuficiência renal aguda	1	1,47
Insuficiência renal crônica	14	20,58
Neoplasia pulmonar	1	1,47
Otite externa	3	4,41
Otohematoma	1	1,47
Pancreatite	1	1,47
Piometra	1	1,47
Pseudogestação	1	1,47
Rim policístico	1	1,47
Urolitíase	3	4,41
Total	68	100

Na Clínica Santo Agostinha foram observados 106 animais, sendo que destes, 99 foram cães e 7 gatos. Nas tabelas 04, 05 e 06 estão presentes a quantidade de animais observados, diferenciando as espécies, exames complementares realizados e diagnóstico e/ou suspeita clínica, respectivamente.

Tabela 05 - Total de animais atendidos/acompanhados durante o período de estágio supervisionado entre 05 de Setembro a 04 de Outubro de 2006 na Clínica Veterinária Santo Agostinho. Apresentando quantidade e percentagem entre as diferentes espécies observadas.

Espécie	Quantidade	%
Canino	99	93,4
Felino	7	6,6
Total	106	100

Tabela 06 - Exames complementares realizados durante o estágio supervisionado na clínica veterinária Santo Agostinho durante 05 de Setembro à 04 de Outubro de 2006.

Exames	Quantidade	%
Hemograma/Bioquímico	54	40,6
Ecocardiografia	9	6,76
Eletrocardiografia	11	8,27
Radiografia	24	18,04
Urinálise	20	15,03
Ultra-sonografia	11	8,27
Endoscopia	2	1,5
Eletroretinografia	2	1,5
Total	133	100

Tabela 07 - Diagnósticos e suspeitas clínicas observados durante o estágio supervisionado na Clínica Veterinária Santo Agostinho no período entre 05 de setembro a 04 de outubro de 2006.

Suspeita/Diagnóstico	Quantidade	%
Artrite	2	1,63
Cardiomiopatia dilatada	1	0,81
Catarata (cirurgia)	1	0,81
Cinomose	2	1,63
Cistite	3	2,44
Complexo eosinofílico	1	0,81
Dapp*	3	2,44
Dermatite por contato	1	0,81
Dermatofitose	3	2,44
Diabetes	1	0,81
Discoespondilite	1	0,81
Endocardiose	5	4,07
Enterite	34	27,64
Enterite crônica	1	0,81
Gastroenterite hemorrágica	5	4,07
Epilepsia idiopática	2	1,63
Erliquiose	5	4,07
Fiv (Vírus da imunodeficiência felina)	4	3,25
Flegmão	1	0,81
Foliculite e furunculose do pastor alemão	1	0,81
Hérnia de disco	1	0,81
Hiperadrenocorticismo	1	0,81
Edema pulmonar	1	0,81
Intoxicação	2	1,63
Intoxicação alimentar	1	0,81
Insuficiência renal crônica	3	2,44
Leishmaniose	14	11,38
Linfoma	2	1,63
Luxação de patela	3	2,44
Neoplasia Cerebral	2	1,63
Otite externa	5	4,07
Piometra	2	1,63
Policitemia Vera	1	0,81
Prostatite	1	0,81
Ruptura de ligamento cruzado cranial	1	0,81
Síndrome da cauda eqüina	1	0,81
Trauma medular	1	0,81
Urulitíase	2	1,63
Vaginite	1	0,81
Verminose	1	0,81
Total	123	100,00

*Dermatite alérgica a picada de pulga

3. CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA (CMH)

3.1 Revisão bibliográfica

3.1.1. Introdução

Cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é uma desordem miocárdica descrita freqüentemente em gatos e caracteriza-se como a cardiopatia mais comum nesta espécie. As anormalidades cardíacas associadas com CMH incluem principalmente o estreitamento no diâmetro ventricular, hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, obstrução dinâmica do fluxo de saída do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica e regurgitação mitral em função do movimento anterior da válvula na sístole (TAKEMURA, 2003).

Segundo Scanavacca et al. (2003), a cardiomiopatia hipertrófica é a causa mais comum de morte súbita de origem cardíaca em pessoas jovens, incluindo atletas treinados.

3.1.2. Etiologia e Incidência

A CMH é uma condição caracterizada por hipertrofia ventricular concêntrica esquerda e, no caso, esta não ocorre em função de lesão estenótica valvular, hipertensão arterial sistêmica ou demais condições associadas com hipertrofia miocárdica (DUNN, 2001). Fuentes (2002) e Fox (1999) relatam que em pacientes humanos, a CMH é uma desordem familiar, e essa forma é classificada como cardiomiopatia hipertrófica idiopática, e em alguns casos, também está associada à mutação de proteínas do sarcômero, como a cadeia pesada da beta-miosina;

acrescentam ainda que não se sabe se o mesmo ocorre com os felinos, sendo assim, a circunstância é definida como hipertrofia ventricular esquerda sem causa óbvia, pela ausência de marcadores moleculares em gatos com esta enfermidade.

Sisson & Thomas (1997) descrevem que várias observações como, a idade precoce de surgimento em alguns gatos afetados e o aumento das percentagens de prevalência nas raças Persa e Maine Coon vêm alimentando as especulações de hereditariedade da CMH.

Felinos das raças Maine coon, Persa, Ragdoll e Rex cornish tem uma maior predisposição (FUENTES, 2002) e, dentre essas, a raça Persa tem uma maior incidência. A doença ocorre raramente nas raças siamês, birmanês e abissínio, nas quais há incidência muito mais alta de cardiomiopatia dilatada (DUNN, 2001).

Sisson & Thomas (1997) descrevem outros fatores agravantes da condição, além da mutação genética das proteínas sarcoméricas, como alteração no transporte de cálcio no miocárdio, aumento da sensibilidade miocárdica às catecolaminas e a outros fatores tróficos.

A hipertrofia ventricular esquerda pode ser causada por inúmeras outras doenças, das quais a cardiomiopatia hipertrófica deve ser diferenciada, incluindo o hipertiroidismo felino, estenose congênita ou adquirida da aorta, hipertensão arterial sistêmica e excesso do hormônio do crescimento (acromegalia) (DARKE et al., 2000). Malformações sutis da válvula mitral ou do septo interventricular podem ser responsáveis pela indução da obstrução sistólica e hipertrofia do ventrículo esquerdo em alguns gatos (SISSON & THOMAS, 1997). Mesmo sendo uma condição rara, Takemura (2003) relatou caso de felino com HCM, onde foi observada estenose adquirida da válvula mitral sem displasia de válvula.

Sisson & Thomas (1997) descrevem estudo no quais 13 gatos dos 19 analisados com CMH tinham hipertensão de leve a moderada. Segundo os autores, a gravidade de hipertrofia do ventrículo esquerdo não se correlacionava com o aumento da pressão sanguínea.

Fox (1999) relata que a incidência de CMH é de 5,2%, baseado em 4.933 necropsias em felinos realizadas no *Animal Medical Center*, em Nova York entre 1962 e 1976.

Sisson & Thomas (1997) observaram que gatos machos castrados têm uma maior incidência em comparação com fêmeas castradas; acrescentam ainda que há uma variação ampla de faixa etária em gatos acometidos (5 meses a 17 anos), tendo média de idade de 6 anos. Fujii et al. (2001) descreveram casos de CMH em filhotes de gatos com 2 meses de idade.

3.1.3. Fisiopatogenia

As alterações funcionais e morfológicas cardíacas surgem de acordo com a intensidade e o tipo de CMH do animal.

Gatos com CMH parecem sofrer dos mesmos distúrbios funcionais descritos em homens e cães (SISSON & THOMAS, 1997), que são caracterizados por obstrução ventricular esquerda dinâmica, prejuízo no relaxamento ventricular pela maior rigidez da parede, levando a uma disfunção diastólica e, desta forma, impedindo o preenchimento ventricular adequado e conduzindo ao aumento das pressões atriais e de capilares pulmonares, isquemia miocárdica, arritmias ventriculares e supraventriculares, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e ocasionalmente morte súbita (FUENTES, 2002; FOX, 1999).

A hipertrofia ventricular esquerda pode ser difusa ou segmentar, com vários padrões morfológicos (fenótipos) reconhecidos ecocardiograficamente e em necropsias. Nos casos mais comuns, ela envolve a parede livre, os músculos papilares e o septo ventricular, ficando o lúmen ventricular com o tamanho normal ou reduzido, como pode ser observado na figura 01 (DARKE et al, 2000).



Figura 1- Corte transversal de coração, evidenciando a hipertrofia acentuada do miocárdio de um gato com CMH (Fonte: Mv. MSc. Daniel Gerardi)

Em humanos com CMH, a disfunção diastólica é independente da presença de sintomas e/ou da apresentação fenotípica da doença. Em gatos, a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo também tem sido documentada com a CMH, associado a ICC. Outros fatores também contribuem para um enchimento ventricular anormal, incluindo uma cinética anormal de cálcio, problemas na condução cardíaca, fibrose, hipóxia e isquemia (FOX, 1999).

Segundo Dunn (2001), a diminuição no volume de ejeção conduz à redução do débito cardíaco e na perfusão coronariana, resultando em isquemia miocárdica. Fox (1999) complementa que gatos com CMH sofrem remodelamento dos vasos coronarianos (arteriosclerose ou “Doença dos pequenos vasos”) similar ao de humanos acometidos com esta enfermidade. O comprometimento do fluxo coronária é proporcional ao grau de hipertrofia ventricular e da severidade da arteriosclerose. Tsujino et al. (2005) relatou um caso de CMH em felino apresentando arteriosclerose evidente com diminuição do fluxo sanguíneo da artéria coronária, e tromboembolismo da aorta abdominal caudal causando sinais clínicos característicos.

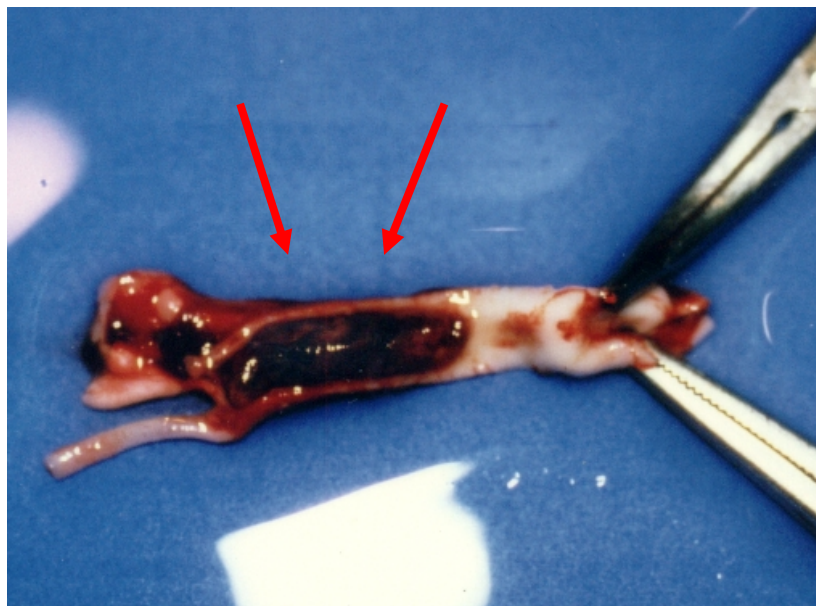


Figura 2: Trombo na bifurcação da aorta distal em gato com CMH (ver setas vermelhas). (Fonte: Mv. MSc. Daniel Gerardi).

A isquemia miocárdica, em função do fluxo comprometido, acarreta morte de células cardíacas pelo menor aporte de oxigênio e posterior reparação por deposição de tecido fibroso, o que compromete ainda mais a função diastólica do ventrículo esquerdo. Fox (1999) acrescenta que a isquemia e fibrose miocárdica apresentam potencial arritmogênico.

A regurgitação mitral é um achado comum em gatos com CMH em função de alteração na geometria do aparato mitral subvalvular e do movimento sistólico anterior do folheto septal da valva mitral, que se acredita ser, pelo menos em parte, do efeito Venturi criado a partir do fluxo turbulento na via de saída do ventrículo esquerdo, que desloca o folheto septal da valva mitral, permitindo aposição entre este e o septo ventricular. Esta alteração é descrita freqüentemente em gatos e em seres humanos com CMH e cria uma obstrução dinâmica ao fluxo de saída ventricular esquerdo (FOX, 1999; FUENTES, 2002), se agravando principalmente em períodos de excitação ou em função do aumento do tônus adrenérgico.

3.1.4. Características clínicas

3.1.4.1 Histórico

Estudos recentes demonstraram a heterogeneidade da CMH felina com relação ao espectro de características clínicas, eletrocardiográficas, radiográficas e ecocardiográficas da doença (SISSON & THOMAS, 1997). Em alguns casos, os gatos permanecem assintomáticos até o advento de um evento estressante (DUNN, 2001); outros são apresentados com ICC aguda, ou com paraparesia/plegia causada por tromboembolia da aorta abdominal caudal (SISSON & THOMAS, 1997). Normalmente os sinais clínicos são tipicamente de insuficiência cardíaca congestiva esquerda, alguns autores demonstram que 61% dos gatos com CMH apresentam desconforto respiratório, caracterizado por um início agudo de dispnéia, que progride para uma respiração com a boca aberta em casos graves (DUNN, 2001).

Nos casos assintomáticos, durante as primeiras às avaliações clínicas de rotina, podem-se observar sopros cardíacos, ritmos de galope, ou arritmias (FOX, 1999).

3.1.4.2. Exame físico

Muitos gatos com cardiomiopatia hipertrófica encontram-se assintomáticos (DARKE et al., 2000; SISSON & THOMAS, 1997). Outros podem apresentar sinais clínicos inespecíficos da doença que incluem anorexia, depressão, inatividade e relutância em se mover (BONAGURA & LEHMKUHL, 1998).

Observam-se comumente dispnéia e taquipnéia que estão relacionados a edema pulmonar, efusão pericárdica e/ou pleural (BONAGURA & LEHMKUHL, 1998). Os gatos podem apresentar paresia, ausência do pulso femoral devido ao tromboembolismo da aorta caudal e pulso venoso jugular quando tem uma insuficiência cardíaca direita severa (FOX, 1999). Nos pacientes com tromboembolismo da aorta distal, podem ser identificadas extremidades frias e claudicação (DUNN, 2001).

Outros sinais mais variáveis incluem prolongamento do tempo preenchimento capilar e palidez ou cianose da língua e mucosas. E ainda hipotermia e pulso femoral fraco em animais com insuficiência cardíaca severa (DUNN, 2001).

A insuficiência cardíaca congestiva pode ser desencadeada por estresse, febre, anemia severa a moderada, tirotoxicose, anestesia e fluidoterapia em pacientes previamente compensados (DARKE et al., 2000).

Fox (1999) e Sisson & Thomas (1997) relatam que em cerca de dois terços dos gatos com CMH pode ser auscultado um sopro sistólico de intensidade suave a moderada (grau I a III/VI).

Hepatomegalia e ascite podem ser evidentes em casos de insuficiência cardíaca congestiva direita, no entanto, estes achados não são comuns em gatos com CMH (BONAGURA & LEHMKUHL, 1998).

3.1.5 Diagnóstico

Estudos diagnósticos podem caracterizar melhor a condição clínica e descartar outras causas de hipertrofia ventricular esquerda (DARK et al., 2000) sendo essas o hipertireoidismo, que é detectado pela elevação da tiroxina (T4) sérica em gatos com mais de 7 anos; também temos a hipertensão sistêmica, que é comum em gatos com nefropatia crônica. A acromegalia normalmente está associada à presença de diabetes mellitus e deformidade facial. Por último, a estenose aórtica congênita ou displasia da válvula mitral devem ser pesquisadas por meio de ecocardiografia em gatos com longa história de sopros (BONAGURA & LEHMKUHL, 1998).

3.1.5.1 Radiografia e Angiografia

Gatos com CMH assintomáticos muitas vezes não apresentam alterações radiográficas. Em outros, pode-se encontrar alterações mais condizentes com doença cardíaca que incluem cardiomegalia (alongamento) e aumento atrial/auricular esquerdo e até biatrial (DARKE et al., 2000; FUENTES, 2002),

podendo evoluir para diferentes alterações no parênquima e vasculatura pulmonar (FOX, 1999).

Nas projeções latero-lateral e ventrodorsal podem ser observados efusões pleural e pericárdica, padrão alveolar intersticial e/ou alveolar, e em casos crônicos ou avançados, aumento cardíaco generalizado. Na insuficiência biventricular, além dos achados descritos anteriormente, pode-se constatar ainda efusão abdominal e hepatomegalia (FUENTES, 2002; FOX, 1999).

Sisson & Thomas (1997) descrevem que a silhueta cardíaca pode ficar com formato de “coração dos namorados” (Figura 3), no entanto, não se deve concluir o diagnóstico somente pelo formato observado, pois este achado também pode ser identificado em outros distúrbios miocárdicos com envolvimento biventricular.

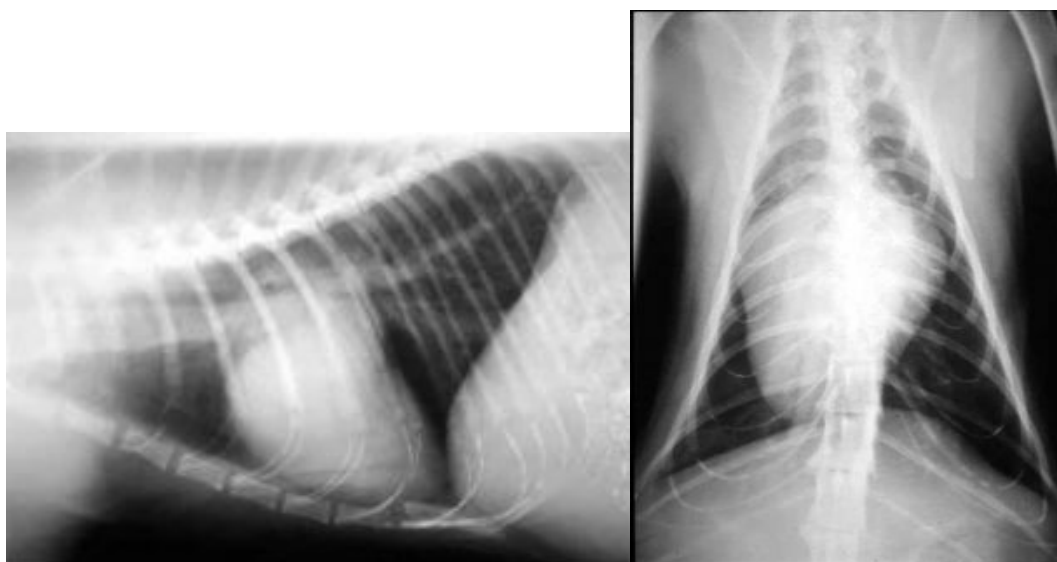


Figura 3: Projeção radiográfica lateral e dorsoventral, evidenciando aumento de atrio esquerdo e alteração no posicionamento do coração. (Fonte: FUENTES, V. L.; Feline cardiomyopathy-Establishing a Diagnosis).

Os achados angiográficos incluem o aumento de espessura septal e parede livre do ventrículo esquerdo, hipertrofia acentuada dos músculos papilares, aumento atrial esquerdo de moderado a severo, e ocasionalmente do átrio direito, distensão das veias pulmonares, obstrução no trato de saída do ventrículo esquerdo (VE) e ocasionalmente trombos no átrio esquerdo e VE (FOX, 1999).

3.1.5.2 Eletrocardiografia e Eletrocardiografia ambulatorial contínuo (Holter)

Segundo Dunn (2001), pode-se esperar que 70% dos casos de CMH apresentem um ECG anormal. As anormalidades incluem aumento na amplitude e largura das ondas P e R (ondas P > 0,04 seg. e > 0,2 mV; complexos QRS > 0,04 seg. e ondas R > 0,9 mV, na derivação II). Comumente incluem padrões de aumento atrial e ventricular esquerdo (NELSON & COUTO, 1998). Bonagura & Lehmkuhl (1998) relatam que a taquicardia sinusal é típica, mas os complexos ventriculares prematuros e as arritmias supraventriculares (incluindo fibrilação atrial) não são incomuns. Fuentes (2002) descreve ainda bloqueio fascicular anterior esquerdo em pacientes felinos com CMH (Figura 4).

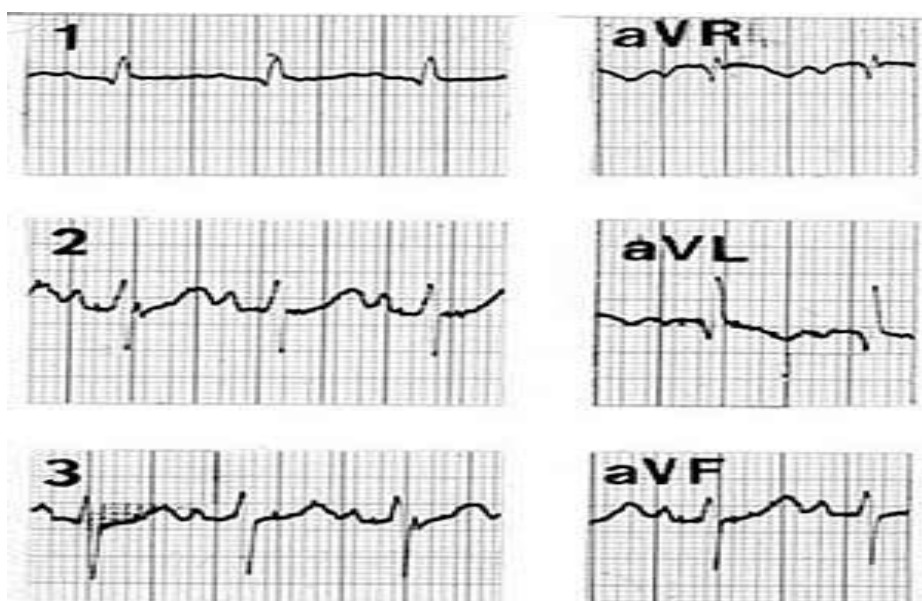


Figura 4: Bloqueio fascicular esquerdo de um gato com CMH.
(Fonte: FUENTES, V. L.; Feline cardiomyopathy Establishing a Diagnosis)

Jacobina et al. (2006) enfatizam a importância em se diagnosticar precocemente arritmias através do Holter e a utilização do mesmo para acompanhamento durante o tratamento de arritmias. Os autores ainda relatam a realização do exame antes e após o tratamento com Atenolol em um gato

assintomático com grande quantidade de arritmias ventriculares, observando uma boa melhora após administração do medicamento.

Ecocardiografia

Ecocardiografia é o exame não invasivo de eleição para diagnosticar a CMH. Permite verificar e avaliar a severidade da hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) e dimensões cardíacas, detectar obstrução dinâmica do fluxo saída do VE, estimar a função miocárdica, detectar presença de trombos intracavitários ou condições de formação de trombos e diagnóstico de diferentes condições cardíacas (FOX, 1999). Darke et al. (2000) acrescentam mais detalhes que caracterizam a CMH como o aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo ($> 5,5$ mm em gatos); tamanho intraluminal normal a diminuído; fração de encurtamento do VE normal ou aumentado, onde em casos crônicos a função sistólica pode deteriorar-se; possível hipertrofia septal ventricular esquerda, que obstrui a saída do VE e aumento atrial esquerdo, como ilustrado na figura 5.

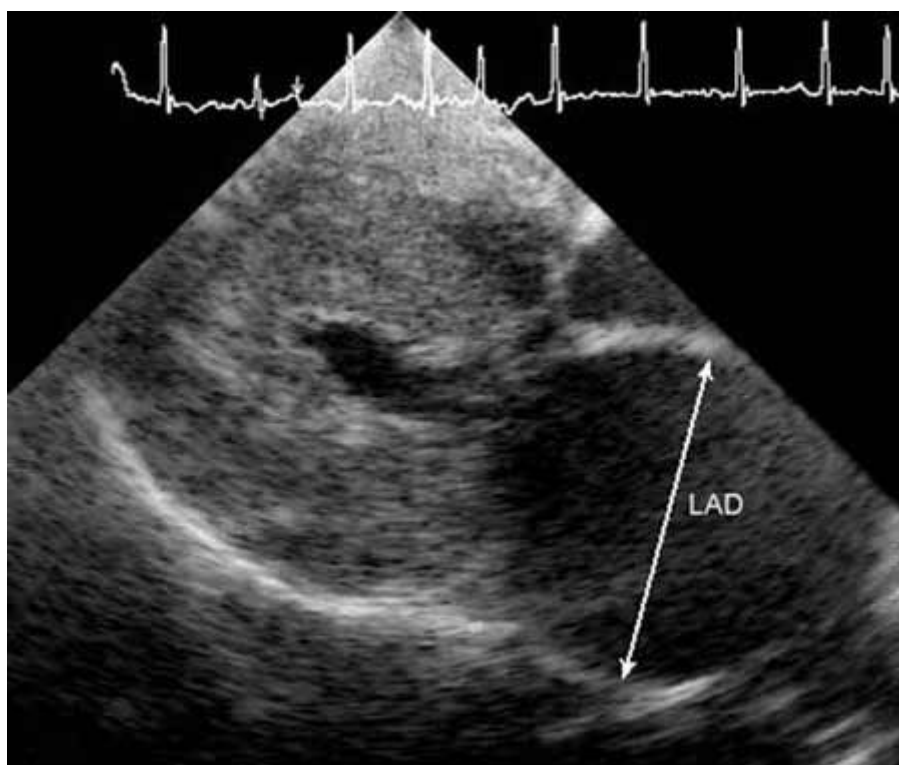


Figura 5: Imagem obtida pelo eixo paraesternal direito. Observe a hipertrofia acentuada do V.E. e dilatação do átrio esquerdo (LAD). (Fonte: FUENTES, V. L.; Feline cardiomyopathy Establishing a Diagnosis)

Outros achados menos comuns são o espessamento da válvula mitral, movimento anterior da válvula mitral e obstrução dinâmica do fluxo de saída do VE, obstrução medioventricular, pequeno derrame pericárdico, hipertrofia ou dilatação do ventrículo direito e trombos no ventrículo e átrio esquerdo. Doppler com fluxo colorido é útil na presença de regurgitação mitral, obstrução de saída do VE e anormalidade de enchimento do VE (SISSON & THOMAS, 1997). Fox (1999) relata que em estudos com 49 gatos com CMH, 96 % apresentaram regurgitação mitral discreta a moderada.

3.1.5.4. Patologia clínica e alterações patológicas

Os animais podem apresentar azotemia pré-renal devido à anorexia, desidratação e perfusão renal deficiente. Tromboembolismo pode levar ao aumento sérico de enzimas musculares e hepáticas, e ocasionalmente, hipercalemia (FOX, 1999). Tsujino et al. (2005) relatam caso de gato com tromboembolismo da aorta abdominal caudal e infarto miocárdico, aonde foi observado aumento de enzimas séricas (CK, ALT, AST e LDH), comprovando que esses achados podem estar associados à CHM.

Na macroscopia pode-se identificar aumento de volume cardíaco em cães e gatos, com hipertrofia proeminente da parede livre do VE e do septo interventricular. A cavidade esquerda fica reduzida, e o septo desproporcionalmente hipertrofiado em relação ao restante do miocárdio. Microscopicamente, o miocárdio pode mostrar acentuado desarranjo ou desorganização de miócitos com entrelaçamento de fibras, ao invés de disposição paralela normal. Fibrose intersticial e várias alterações degenerativas em miócitos podem também ocorrer (VLEET & FERRANS, 1995).

3.1.6 Tratamento

As decisões terapêuticas em gatos com CMH devem tomar por base todos os achados clínicos, inclusive os sinais clínicos observados, e achados nos exames complementares como ECG, radiografias torácicas e ecocardiografia (SISSON & THOMAS, 1997).

Gatos que tem hipertrofia ventricular esquerda secundária ao hipertireoidismo, estenose aórtica, hipertensão sistêmica, displasia de mitral, entre outros, devem receber tratamento apropriado para a causa de base.

Infarto miocárdico pode ser observado em pacientes com CMH, e é muito comum ter fibrose do miocárdio associado à isquemia do mesmo. Essas alterações podem provocar arritmias, podendo ser letais. O tratamento do infarto se baseia principalmente em terapias com β -bloqueador adrenérgico (propranolol, 2,5 a 5 mg/kg BID ou TID VO; atenolol, 6,25 a 12,25 mg/kg SID ou BID VO) e inibidor da enzima conversora de angiotensina (FOX, 1999). O β -bloqueador diminui a mortalidade em humanos com infarto e arritmias cardíacas e tem efeito preventivo de reinfarto. Sabe-se que essa classe de fármacos tem ação antagônica ao do sistema nervoso simpático, prevenindo assim taquicardias e aumentando o preenchimento cardíaco (DARKE et al., 2000; PHILIP, 2002).

Os inibidores da ECA têm função vasodilatadora e também reduzem a probabilidade de infartos no miocárdio. Podem ser usados o enalapril e outros agentes como o benazepril, lisonopril e captopril. Os inibidores da ECA reduzem a pressão sanguínea, por isso é contra-indicado em caso de hipotensão. Quando utilizados concomitante com diuréticos, podem causar azotemia (FOX, 1999).

Os bloqueadores dos canais de cálcio não têm sido muito eficazes contra infartos cardíacos em humanos (PHILIP, 2002), mas tem sido muito utilizados em gatos com CMH crônica que apresentam ICC ou hipertrofia cardíaca ventricular esquerda severa. Além de vasodilatadores coronarianos (aumentado a perfusão miocárdica), os bloqueadores dos canais de cálcio reduzem a frequência cardíaca (menos que um β -bloqueador), melhoram o relaxamento ventricular e podem diminuir a progressão da hipertrofia ventricular (DARKE et al., 2000).

A furosemida é fornecida e mantida em gatos com edema pulmonar ou ascite, sendo que a dose vai depender do grau do edema, variando de 0,5 mg/kg SID ou BID até 4 mg/kg TID (DARKE et al., 2000). Em casos severos pode-se utilizar a furosemida por via intravenosa, associada a aplicação transdérmica de nitroglicerina 2% e ao fornecimento de oxigênio e dieta hipossódica (PHILIP, 2002; SISSON & THOMAS, 1997).

Fox (1999) descreve que em casos de taquiarritmias ventriculares deve-se utilizar β -bloqueadores e em casos de taquiarritmias supraventriculares pode-se administrar diltiazem.

Beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio melhoram os sinais clínicos, reduzem a congestão pulmonar, melhoram o preenchimento do VE devido ao melhor relaxamento miocárdico e reduzem o espessamento desta câmara (SISSON & THOMAS, 1997).

Em casos de tromboembolismo, Philip (2002) relata que a melhor terapia é com heparina e/ou warfarina, sendo a última com dose de 0,25 a 0,5 mg/gato. Ambos os fármacos aumentam o tempo de protrombina podendo acarretar hemorragias.

Determinados medicamentos são contra-indicados em gatos com CMH, incluindo a Digoxina e outros agentes inotrópicos positivos, porque eles aumentam a demanda de oxigênio miocárdico e podem piorar a obstrução dinâmica do fluxo de saída (NELSON & COUTO, 1998).

3.1.7 Prognóstico

Segundo Sisson & Thomas (1997), o prognóstico depende muito das alterações que o paciente enfermo apresenta. Insuficiência cardíaca congestiva, embolia arterial sistêmica, e morte súbita são seqüelas conhecidas. Relata-se que gatos com CMH que tem batimentos cardíacos inferiores a 200 por minutos têm chances de viver por muito mais tempo que animais que tem uma frequência maior a essa. Gatos que foram diagnosticados precocemente também têm uma sobrevida maior.

4. HIPERADRENOCORTICISMO

4.1 Revisão Bibliográfica

4.1.1 Introdução

O hiperadrenocorticismismo ou síndrome de Cushing canino é um distúrbio associado a taxas excessivas de glicocorticóides endógenos ou exógenos (SILVA & PORFIRIO, 2004). Segundo Capen (1995); Neiger (2005), cães afetados desenvolvem um espectro de distúrbios funcionais e lesões de efeitos combinados (gliconeogênico, lipolítico, catabolizante de proteínas e antiinflamatórios), tendo um curso insidioso e progressivo. Herrtage (2001) relata que em gatos a ocorrência de hiperadrenocorticismismo tem ocorrência rara.

4.1.2 Etiologia

Segundo Scott et al. (1996), o hiperglicocorticoidismo pode ser produzido por hipersecreção do ACTH e substâncias similares ao ACTH (hipófise dependente), hipersecreção de glicocorticóides endógenos (como tumores adrenocortical) e administração exógena de glicocorticóides (iatrogênico).

Segundo Galac et al. (2005), em humanos o hiperadrenocorticismismo tem ocorrido devido a secreção ectópica de ACTH ou liberação de hormônio corticotrópico (CRH). Nieman & Ilias (2005) complementa que a secreção ectópica de ACTH é uma desordem rara, tendo uma incidência de 2,5 casos por milhão de habitantes na Dinamarca.

4.1.2.1 Hiperadrenocorticism hipófise-dependente

O hiperadrenocorticism hipófise-dependente (HDP) é a causa mais comum do hiperadrenocorticism espontâneo, sendo responsável por aproximadamente 80% a 85% dos casos. Um tumor funcional da hipófise, secretora de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), é encontrado na necropsia em aproximadamente 85% dos cães com HDP (NELSON, 2003). Nichols et al. (1998) descrevem que geralmente o HDP se deve à micro-adenomas hipofisários, levando ao aumento excessivo de ACTH, causando hiperplasia bilateral do córtex adrenal, assim elevando o cortisol. Nelson (2003) complementa relatando que 50% dos cães com HDP têm tumores funcionais menores que 3mm de diâmetro, e a maioria dos remanescente, os tumores medem de 3 a 10mm de diâmetro no momento em que o HDP é diagnosticado. Uma pequena porcentagem de cães (cerca de 10% a 20%) podem ter tumores maiores que 10 mm de diâmetro que podem comprimir ou invadir estruturas adjacentes e causar sinais neurológicos à medida que se expandem dorsalmente em direção ao hipotálamo e ao tálamo.

Segundo Feldman (1997), em cães com HDP, a primeira alteração é o excesso de ACTH. Nestes casos, a inibição normal por *feedback* é ineficaz. Portanto, a secreção excessiva de ACTH persiste apesar da elevada secreção adrenocortical de cortisol. Esses episódios de secreção resultam em flutuações nas concentrações plasmáticas desses hormônios, onde podem estar dentro da normalidade para a maioria dos laboratórios.

A hiperplasia difusa das células corticotróficas foi notada em uma pequena porcentagem (<15%) de cães com HDP. Acredita-se que ela seja resultado da estimulação excessiva da hipófise anterior pelo hormônio liberador da corticotropina (CRH), presumivelmente devido ao distúrbio hipotalâmico ou outras alterações no SNC (NELSON, 2003).

4.1.2.2 Tumores adrenocorticais

Tumores de córtex de adrenal (TA), também chamados de tumores adrenocorticais, têm ocorrência estimada de 10%-20% dos casos diagnosticados de cães com hiperadrenocorticismismo (LABELLE et al., 2004). O adenoma e o carcinoma adrenocortical ocorrem na mesma frequência (NELSON, 2003). Tem sido difícil a diferenciação entre adenomas e carcinomas, não havendo características clínicas ou bioquímicas que ajudem a distinguir os adenomas funcionais de adrenal com os carcinomas de adrenal (LABELLE et al., 2004). A única característica relativamente consistente é que os carcinomas tendem a serem maiores que os adenomas durante o exame ultra-sonográfico. Os carcinomas adrenocorticais ainda podem invadir estruturas locais (por exemplo, rim, fígado, veia cava) ou metastatizar para o fígado ou pulmão por via hematogêna (NELSON, 2003).

Um aumento bilateral simétrico da glândula adrenal é mais comum nos casos de HDP, porém aumento unilateral ou bilateral desigual também já foi descrito (NYLAND et al., 2005). Tumores bilaterais são raros em cães. Um tumor de adrenal não-funcional ou os que causam hiperadrenocorticismismo e o feocromocitoma na glândula contra-lateral são as causas mais comuns de massas bilaterais nos caninos (NELSON, 2003).

Os tumores adrenocorticais são autônomos e secretam aleatoriamente quantidades excessivas de cortisol, independente do controle hipofisário (LEE et al., 2005), no entanto, a secreção excessiva de mineralocorticóides e hormônios sexuais também têm sido relatados (HILL et al., 2005). O cortisol produzido por esses tumores suprime o hormônio liberador da corticotropina (CRH) hipotalâmico e as concentrações plasmáticas circulantes de ACTH, causando atrofia cortical da adrenal não envolvida e atrofia de todas as células normais da adrenal envolvida. Essa atrofia causa assimetria do tamanho da glândula adrenal, podendo ser identificada pela ultra-sonografia abdominal (NELSON, 2003).

4.1.2.3 Hiperadrenocorticismismo iatrogênico

É o resultado da administração excessiva de glicocorticóides, geralmente usados no controle de doenças alérgicas ou imunomediadas. A administração crônica de glicocorticóides em excesso inibe o CRH e o ACTH, provocando atrofia adrenocortical bilateral (OLIVEIRA, 2004)

4.1.3 Características Clínicas

4.1.3.1 Incidência

Reusch (2006) relata que a Síndrome de Cushing é uma enfermidade que acomete principalmente cães de meia idade a idosos (média de idade de 10 anos). Raças como Poodle, Dachshund, Terrier Breeds, Boxer, Staffordshire Bull Terrier, Beagle tem uma maior predisposição, e em gatos não foram observados predisposições raciais (HERRTAGE, 2001; REUSCH, 2006). Tumor adrenocortical tem uma maior incidência em cães de grande porte que o HDP. Nelson(2003) descreve que 75% dos cães com HDP pesam menos de 20 kg, e aproximadamente 45% a 50% dos cães com tumores adrenocorticais funcionais pesam mais de 20kg.

Aparentemente não há predisposição sexual (NELSON, 2003), no entanto, segundo Feldman (1997), 55% a 60% dos cães com hiperadrenocorticismismo oriundo da hipófise e 60 a 65% dos cães com tumores funcionais são fêmeas.

4.1.3.2 Sinais Clínicos

Os cães com hiperadrenocorticismismo geralmente desenvolvem sinais clínicos que refletem a disfunção de muitos sistemas orgânicos, embora em alguns cães possa predominar somente um sinal clínico (NICHOLS et al., 1998). Os principais sinais clínicos incluem polidipsia, poliúria, polifagia, aumento abdominal, alopecia, piodermites, fraqueza muscular e letargia (NEIGER, 2005).

A poliúria e polidipsia são observadas na maioria dos casos. Isso ocorre devido os glicocorticóides reduzirem a reabsorção tubular de água através do aumento da filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal e através da inibição do hormônio antidiurético (ADH) nos túbulos. Algumas vezes observam-se infecções do trato urinário inferior a partir do excesso de cortisol e seus sinais associados de polaciúria, hematúria e estrangúria (NICHOLS et al., 1998).

A síndrome de Cushing pode causar resistência à insulina e pode levar ao desenvolvimento de diabetes melito (NELSON, 2003), sendo que apenas 5% dos cães apresentam diabetes melito evidente (FELDMAN, 1997). Nichols et al. (1998) relata que o cortisol antagoniza as ações da insulina através da sua interferência na ação nas células.

A pele é um indicador sensível sendo um dos primeiros sinais que o proprietário percebe. Cães com hiperadrenocorticismismo podem apresentar calcinose cutânea, alopecia bilateral simétrica, epilação fácil, comedões e hiperpigmentação variável (figuras 6 e 7) (NEIGER, 2005; SCOTT et al., 1996). A aparência macroscópica pode variar, mas os locais de predileção são o pescoço, as axilas, o abdômen ventral e a área inguinal. A calcinose cutânea aparece geralmente como uma placa firme, ligeiramente elevada e branca ou cor de creme, circundada um anel eritematoso (HERRTAGE, 2001).



Figura 6 - Cão com hiperadrenocorticismismo apresentando alopecia nos troncos e extremidades e hiperpigmentação cutânea. Fonte: Daniel Gerardi.

Pode ocorrer tromboembolismo pulmonar, e este, quando presente, pode causar angústia respiratória no animal, sendo que os fatores predisponentes que leva a esta situação são a inibição da fibrinólise, hipertensão sistêmica,

glomerulopatia com perda de proteínas, redução na concentração sérica de antitrombina III, aumento das concentrações de diversos fatores de coagulação e aumento do hematócrito (NELSON, 2003). O estado ofegante excessivo é muito comum e pode se dever a redução da complacência pulmonar, hipertensão pulmonar ou aos efeitos diretos do cortisol no centro respiratório (NICHOLS et al., 1998).

Cães com HDP podem desenvolver sinais neurológicos devido ao crescimento ou expansão do tumor para o hipotálamo e tálamo. O sinal neurológico mais comum é a atitude lenta, apática. Os outros sinais do macroadenoma hipofisário incluem inapetência, deambulação, ataxia, pressão da cabeça, andar em círculos, alterações comportamentais, ataques epiléticos e estupor. Na ocorrência grave do hipotálamo, as anormalidades relacionadas à disfunção do sistema nervoso autônomo se desenvolvem, incluindo adipsia perda da regulação da temperatura, frequência cardíaca irregular e sonolência (REUSCH, 2006; NELSON, 2003).

Outro problema associado ao excesso de glicocorticóide é a insuficiência cardíaca congestiva, resultante da hipervolemia (excesso de glicocorticóide levando à hipertensão e consequentemente à hipervolemia), com um aumento da função do músculo cardíaco, causando hipertrofia do miocárdio. A hipertrofia e a insuficiência cardíaca podem ser evidenciadas a partir do momento em que a hipertensão e a retenção de líquidos se agravarem (FELDMAN, 1997).

A atrofia testicular e a infertilidade feminina relacionam-se às baixas concentrações de hormônio folículoestimulante (FSH) e de hormônio luteinizante (LH) hipofisários causadas por retroalimentação negativa a partir de concentrações altas de cortisol circulante, e ainda podemos ter diminuição de TSH pelo mesmo motivo (NEIGER, 2005; NICHOLS et al., 1998).

Os músculos das extremidades e do abdômen podem ficar fracos, onde se observa perda de tônus nos músculos resultando em distensão gradual do abdômen, lordose, tremores musculares e postura dos membros retos e corpo retesado para suportar o peso. A hepatomegalia que ocorre devido a deposição de gordura e glicogênio pode contribuir para o desenvolvimento da distensão abdominal, deixando-o freqüentemente pendular, conforme ilustrado na figura 8 (SCOTT et al., 1996).



Figura 7- Cadela castrada com hiperadrenocorticismo, ilustrando distensão abdominal, pele fina, comedões e calcinose cutânea. Fonte: DUNN, J. K. (2001).



Figura 8 - Cão com hiperadrenocorticismo com acentuada distensão abdominal. Fonte: Mv. Daniel Gerardi

4.1.4 Diagnóstico

Deve-se realizar uma avaliação completa em qualquer cão com suspeita de hiperadrenocorticism, que deve incluir o hemograma completo, painel bioquímico sérico, urinálise com cultura bacteriana, testes endócrinos e se possível, ultrassonografia abdominal (NELSON, 2003). Nichols et al. (1998) relata a necessidade de uma boa anamnese, principalmente sobre tratamento recente com glicocorticóides exógenos.

4.1.4.1 Patologia clínica

O aumento da na atividade da fosfatase alcalina (F.A.) e na concentração de colesterol são indicadores mais confiáveis de hiperadrenocorticism (NELSON, 2003). Pode-se observar o aumento em aproximadamente 85% e 75% dos cães com hiperadrenocorticism, respectivamente (NELSON, 2003; NICHOLS et al, 1998.). Nos gatos com hiperadrenocorticism, raramente se observa um aumento acentuado de fosfatase alcalina sérica, pois eles não possuem isoenzima induzida por esteróides e têm a capacidade de limpar o soro do excesso de fosfatase alcalina (HERRTAGE, 2001).

Neiger (2005) relata que as anormalidades na hematologia é basicamente uma moderada hemoconcentração e um leucograma de estresse (neutrofilia, eosinopenia, linfopenia e monocitose). O cão pode ter aumento da enzima alanina-transferase (ALT), devido à lipidose hepática.

A densidade urinária é tipicamente menor que 1,015 nos cães com hiperadrenocorticism que têm livre acesso a água, pois cães com hiperadrenocorticism que são privados de água mantêm a capacidade de concentração de concentrar a urina, embora essa capacidade esteja menor que a normal (NELSON, 2003). De 5 a 10% dos casos de hiperadrenocorticism, pode avaliar glicosúria, indicando a presença de diabetes melito evidente (FELDMAN, 1997). Proteinúria não é incomum, sendo que a severa (proporção de proteína: creatinina urinárias > 3) geralmente relaciona-se a doença glomerular ou infecção do trato urinário inferior (NICHOLS et al., 1998).

Um dos fatores que aumentam o risco de infecção urinária são a poliúria combinada com a astenia muscular em cães criados dentro de casa, cria a possibilidade de retenção urinária; o excesso de glicocorticóide, aumentando o risco de infecção e a urina diluída, deixando os animais mais susceptíveis à infecções do trato urinário inferior (FELDMAN, 1997).

A concentração basal de tireoxina fica diminuída em aproximadamente 70% dos cães com hiperadrenocorticism, isso se deve, em parte, à inibição do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e à redução na secreção hipofisária de hormônio tireóide-estimulante (TSH) (HERRTAGE, 2001).

4.1.4.2 Diagnóstico por imagem

Para Reusch (2006), após ser diagnosticado a síndrome de Cushing, o exame ultra-sonográfico é essencial para a diferenciação entre o tumor de adrenal (figura 9) e o hiperadrenocorticism hipófise-dependente.



Figura 9 - Ultra-som de uma cadela com tumor adrenocortical, mostrando aumento da glândula em 3,8X1,7cm. Fonte: Mv. José Vanderlei de Araújo (VCC = Veia cava caudal).

Feldman (1997) cita três funções do ultra-som no caso de hiperadrenocorticismo. A primeira é a avaliação abdominal em busca de anormalidades inesperadas (cálculos, massas, cistos e etc.); a segunda função é a avaliação de metástase no fígado, veia cava ou outras estruturas em caso de confirmação de tumor de adrenal, e a terceira para analisar as dimensões das adrenais, observando se tem aumento bilateral ou unilateral, direcionando seu diagnóstico para tumor de adrenal ou HPD.

Enquanto um aumento bilateral médio a moderado sugere HPD, um aumento unilateral faz a diferenciação entre HPD e tumores primários das glândulas adrenais ou metástases secundárias nas glândulas adrenais, potencialmente difíceis (NYLAND et al., 2005).

Os achados radiográficos mais consistentes com hiperadrenocorticismo são o aumento do contraste abdominal secundário à distribuição aumentada de gordura no abdômen, a hepatomegalia causada pela hepatopatia esteróide, bexiga urinária aumentada ao estado poliúrico, calcificação distrófica da traquéia, brônquios e ocasionalmente, da pele e vasos sanguíneos abdominais (NELSON, 2003). A identificação de massas de adrenal ocorre raramente devida a baixa incidência de tumor da glândula, e por apenas 50% dos tumores ser visualizados devido a calcificação (FELDMAN, 1997).

Ocasionalmente, tem-se a impressão de osteopenia proveniente de uma redução distinta na densidade radiográfica dos corpos vertebrais lombares com relação a placas finais vertebrais (HERRTAGE, 2001).

Os tumores hipofisários maiores de 1 cm de diâmetro (macroadenoma ou macroadenocarcinoma) são relativamente fáceis de definir na tomografia computadorizada (NICHOLS et al., 1998).

4.1.4.3 Teste do eixo Hipofisário-Adrenocortical

Segundo Nelson (2003), os achados clínicos, e alterações clínico-patológicos geralmente estabelecem o diagnóstico presuntivo de hiperadrenocorticismo, e os resultados da ultra-sonografia abdominal oferecem informações valiosas com a localização provável da lesão (glândula hipofisária *versus* córtex adrenal). No entanto, devem ser realizados testes nos animais com

suspeita de hiperadrenocorticismo, para se confirmar ou descartar a doença, e em caso positivo, diferenciar o HDP de tumor de adrenal (NEIGER, 2005; FELDMAN, 1997).

Habitualmente os principais testes utilizados são a supressão com baixa e/ou alta dose de dexametasona; estimulação de ACTH; relação cortisol/creatinina urinária (REUSCH, 2006), no entanto, nenhum destes testes são perfeitos e todos podem dar resultados falso-positivo e falso-negativo (HERRTAGE, 2002).

Schermerhorn (2005) descreve que se possível, deve-se evitar a utilização dos testes em animais muito doentes ou com doenças de adrenais crônicas, pois são freqüentes os testes derem anormais nesses animais, devido a ativação não específica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

4.1.4.4 Teste de Supressão por Baixa dose de Dexametasona

O teste de supressão com baixa dose de dexametasona é o método de escolha para confirmar o diagnóstico de hiperadrenocorticismo canino espontâneo (SCOTT et al, 1996), tendo uma sensibilidade alta (85-95%), porém sua especificidade é mais baixa (70-75%) (REUSCH, 2006).

Para realizar o teste, devem-se coletar amostras plasmáticas ou séricas para a determinação de cortisol antes e 4 e 8 horas após a administração IV ou IM de 0,01 a 0,015 mg/kg de dexametasona (NEIGER, 2005; NICHOLS et al., 1998).

A dexametasona é utilizada porque além de não interferir nos radioimunoensaios usados para medir as concentrações sanguíneas de cortisol (NELSON, 2003), ela também é eliminada rapidamente em cães com hiperadrenocorticismo, dentro de um período de 3 a 4 horas. Em cães sadios, a dexametasona administrada em pequenas doses inibe a secreção de ACTH pela hipófise que, por sua vez, diminui a secreção de cortisol endógeno dentro de 2 a 3 horas, sendo que que esses hormônios permanecem suprimidos por 24 a 48 horas (FELDMAN, 1997).

Cães com HDP após a administração baixa de dexametasona, há uma supressão variável da concentração plasmática de cortisol, no entanto, essa

supressão não ocorre mais de 8 horas da administração da dexametasona (NELSON, 2003). Nichols et al. (1998) acrescenta que as concentrações séricas de cortisol na maioria dos cães com hiperadrenocorticismos permanecem acima de 1 µg/dL (30 nmol/dL) durante o período de 8 horas do teste, diferente de que ocorre em cães saudáveis.

Cães com tumores adrenocorticais funcionais secretam cortisol autonomamente, o que suprime a secreção endógena de ACTH. Portanto, esses tumores funcionam independentes do controle do ACTH (NELSON, 2003), sendo assim, a dexametasona não teria efeito demonstrável na concentração plasmática de cortisol (FELDMAN, 1998).

4.1.4.5 Teste de Estimulação com ACTH

O ACTH é um polipeptídeo secretado pela adeno-hipófise e sua secreção é controlada pelo ritmo circadiano e mecanismos de estresses inerentes no sistema nervoso central e por *feedback* negativo a partir de glicocorticóides circulantes (SCOTT, 1996).

O teste de estimulação com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) tem sido o mais utilizado para teste de triagem relativamente confiável, simples e seguro na avaliação diagnóstica dos cães com hiperadrenocorticismos (NELSON, 2003). Segundo Mooney (2003) o teste auxilia na diferenciação entre o hiperadrenocorticismos espontâneo do iatrogênico, e ainda é útil na monitorização do tratamento com adrenocorticolítico.

O teste tem aproximadamente 80% de precisão na identificação de hiperadrenocorticismos (NELSON, 2003), sendo que a principal desvantagem é que o teste não diferencia o hiperadrenocorticismos hipófise-dependente de um tumor adrenocortical (HERRTAGE, 2002).

Dois protocolos são usados comumente com a estimulação de ACTH, são os seguintes: amostra de cortisol sérico colhidos antes e 2 horas após a injeção intramuscular (IM) de 2,2 UI/kg de ACTH gel ou colhe-se amostras de cortisol plasmático antes e uma hora após a injeção intravenosa (IV) de 0,25 mg de ACTH sintético (Cortrosyn ®) (SCOTT et al., 1996). Em gatos, administra-se 0,125 mg,

IM, e as amostras de plasma são coletadas antes, 30 e 60 minutos depois da aplicação (FELDMAN, 1997).

Segundo Neiger (2005), esse teste tem sensibilidade e especificidade moderada (85%).

Segundo Nelson (2003) pode-se usar quatro variações de valores na interpretação do teste. Os valores plasmáticos de cortisol pós-administração de ACTH que se encontram entre 6-17µg/dl estão dentro da variação normal de referência; valores de 5 µg/dl e menores são sugestivos de hiperadrenocorticismismo iatrogênico ou hipoadrenocorticismismo espontâneo; valores entre 18 e 24 µg/dl são considerados limítrofes para hiperadrenocorticismismo espontâneo; e valores maiores que 24 µg/dl são consistentes com hiperadrenocorticismismo de ocorrência natural.

Dentre os cães com tumores adrenocorticais, 50% demonstraram resposta de cortisol exagerada, enquanto os restantes apresentam respostas normais. Alguns cães com carcinoma apresentam resposta de cortisol extremamente acentuada ao ACTH (>50 µg/dl ou >1.500nmol/dl) (NICHOLS et al., 1998).

4.1.4.6 Proporção Cortisol/Creatinina Urinária

Segundo Mooney (2003) este teste pode ser utilizado para a investigação de hiperadrenocorticismismo e consiste basicamente na determinação de cortisol e creatinina urinária. Considerado o teste menos estressante, pois os proprietários podem coletar as amostras na própria residência, sendo que está deve ser coletada na parte matinal.

Deve-se evitar o máximo de estresse na hora da coleta, evitar o deslocamento do animal para clínicas veterinárias, pois esses fatores podem alterar o resultado (HERRTAGE, 2002).

Segundo Neiger (2005), o teste tem uma sensibilidade boa de 98% , porém uma especificidade baixa de 65%. Acrescenta ainda que o teste não difere o hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente de um tumor adrenocortical.

A proporção cortisol/creatinina aumentada na urina sugere um quadro de hiperadrenocorticismismo espontâneo, mas infelizmente a proporção também pode estar aumentada em cães com outras doenças que não a da adrenal (NELSON,

2003), tais como diabetes melito, diabetes insípida, piometrite, hipercalemia, e insuficiência hepática (FELDMAN, 1997). Scott et al. (1996) relata que cães normais apresentam valores baixos da relação cortisol para creatinina ($5,7 \pm 0,9$), enquanto cães com hiperadrenocorticismos possuem valores elevados ($337,6 \pm 72$).

4.1.4.7 Teste de Supressão por Alta Dose de Dexametasona

Segundo Herrtage (2002) esse teste deve ser utilizado em cães no qual já foi estabelecido o diagnóstico ou suspeita de hiperadrenocorticismos, mas que ainda não houve diferenciação de hiperadrenocorticismos hipófise-dependente de tumor adrenocortical.

O teste é semelhante ao de baixa dose de dexametasona, só com a dosagem maior. Coleta-se soro sanguíneo antes, 4 e 8 horas após a administração de 0,1 mg/kg IV ou IM (NEIGER, 2005). Segundo Nichols et al. (1998), cães com hiperadrenocorticismos hipófise-dependente, o grau de supressão do cortisol tende ser maior após a administração da dose de 1 mg/kg. Nelson & Couto (1998) discorda e relata que a porcentagem de cães com HDP que apresentam a supressão a doses maiores de dexametasona é similar aquela observada com o protocolo de 0,1 mg/kg.

A supressão dos níveis de cortisol sanguíneo abaixo de 1,5 µg/dl é diagnóstico de hiperadrenocorticismos hipófise-dependente. Tal supressão não deve ocorrer em casos de neoplasias adrenocorticais (SCOTT et al., 1996).

Nelson (2003) relata que a supressão é definida como a concentração plasmática de cortisol 4 ou 8 horas pós-dexametasona menor que 1,4 µg/dl e a concentração plasmática de cortisol 4 ou 8 horas pós-dexametasona menor que 50% da concentração basal. E qualquer cão com hiperadrenocorticismos que apresentar uma dessas concentrações, provavelmente tem hiperadrenocorticismos hipófise-dependente.

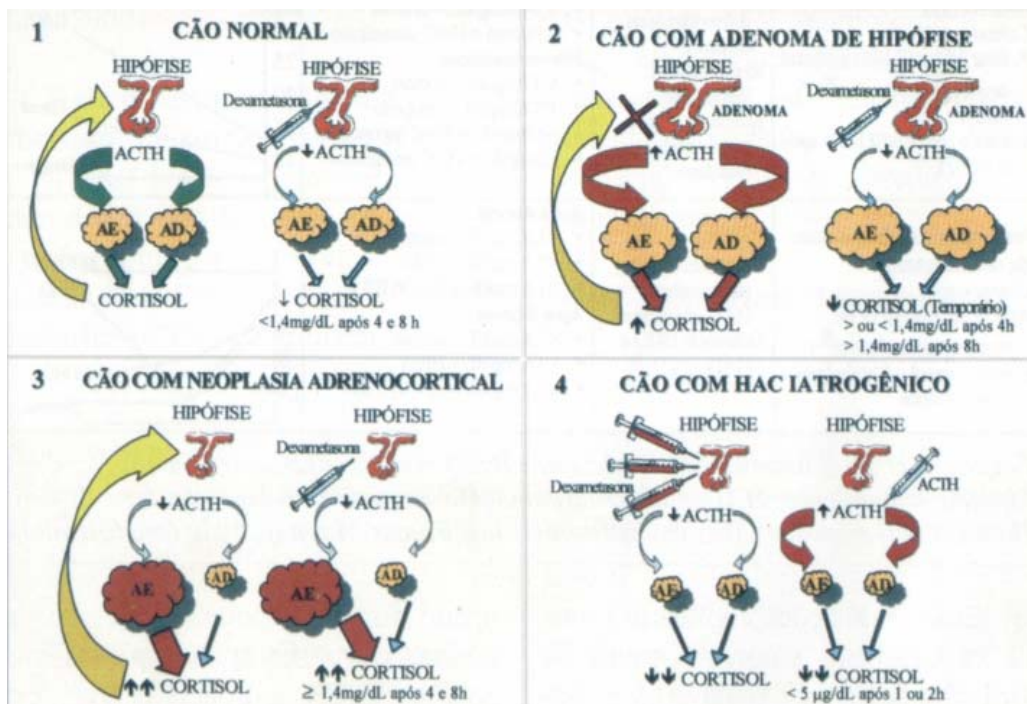


Figura 10- Esquema demonstrando nível cortisol após teste de supressão com alta dose de dexametasona em cão normal e com os tipos de hiperadrenocorticismos. (Fonte: Aptekmann et al., 2001).

4.1.4.8 Concentração de ACTH Endógeno

Este teste distingue confiavelmente o hiperadrenocorticismos hipófise-dependente dos tumores adrenocorticais (NICHOLS et al., 1998). Em teoria, os tumores adrenais suprimem a secreção do ACTH, e o hiperadrenocorticismos dependente da hipófise é o resultado de secreção excessiva de ACTH. Além disso, a administração excessiva de glicocorticóide exógeno pode suprimir as concentrações de ACTH (FELDMAN, 1997).

O teste além de caro, é de difícil manipulação para muitos clínicos, isso dificulta a realização do mesmo. Após a coleta do plasma sanguíneo com EDTA, deve-se centrifugar e congelá-lo imediatamente em tubos de plásticos ou de polipropileno e enviá-los por entrega noturna, embalados em gelo seco (NICHOLS et al., 1998).

Cães com neoplasias adrenocorticais têm a concentração muito baixa de ACTH endógeno ($< 20 \text{ pg/ml}$), no entanto, cães com hiperadrenocorticismos

hipófise-dependente podem ter os níveis de ACTH normais a elevado (40 pg/ml) (SCOTT et al., 1996).

4.1.5 Tratamento

4.1.5.1 Tratamento médico do hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente

4.1.5.1.1 Mitotano

O mitotano (o,p' DDD, Lysodren; Bristol- Meyers) é o fármaco mais frequentemente utilizada no tratamento de cães com hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente (FELDMAN, 1997; NICHOLS et al, 1998; NELSON, 2003). Sendo que seu principal efeito é a necrose seletiva das células da cortical das adrenais produtoras de cortisol, atingindo principalmente a zona fasciculata e reticular. A zona glomerulosa normalmente é poupada, mantendo a secreção de aldosterona (NEIGER, 2005).

Reusch (2006) relata ainda que a destruição do córtex adrenal pode ser parcial ou completa, dependendo do protocolo de tratamento. Nelson (2003) cita dois protocolos de tratamento com o mitotano: a abordagem tradicional, no qual o objetivo é controlar o estado hiperadrenal sem causar sinais de hipoadrenocorticismismo, e a adrenalectomia medicamentosa, na qual o objetivo é destruir a córtex adrenal e converter o hiperadrenocorticismismo em hipoadrenocorticismismo. Normalmente o uso de abordagem tradicional é de preferência inicial, sendo que a adrenalectomia medicamentosa é utilizada em pacientes que se tornam não-responsivos ao mitotano após meses ou anos de tratamento de manutenção (NELSON, 2003).

A eficácia do tratamento com mitotano é favorável, sendo que aproximadamente 80% dos animais com hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente tem uma resposta de boa a excelente (REUSCH, 2006).

A dosagem inicial de o,p'-DDD é de 25 a 50 mg/kg/dia durante 7 a 10 dias. A dose diária deve ser dividida pela metade e administrada a cada 12 horas com alimento (SCOTT et al., 1996). Utilizar doses reduzidas (25 a 35 mg/kg) nos cães com polidipsia ou com diabetes melito concomitante (NELSON, 2003).

Segundo Nichols et al.(1998) pode-se utilizar glicocorticóides (p. ex., a prednisona ou a prednisolona, 0,2 mg/kg/dia) durante a fase de indução para ajudar a impedir o desenvolvimento de efeitos adversos secundários a um hipoadrenocorticismo. Lee et al. (2005) relata que reações adversas como letargia, fraqueza, anorexia, diarreia e vômitos podem ocorrer durante o tratamento.

Ramsey (2006) relata que o processo de indução é monitorizado através de uma medição cuidadosa da ingestão de água e da observação do comportamento alimentar do animal. Podendo interromper o tratamento com mitotano a partir da diminuição do consumo de água ou apetite.

Lee et al. (2005) descrevem estudo de tratamento de hiperadrenocorticismo em cão com tumor adrenocortical onde se obteve êxito com a mesma dosagem do tratamento de HDP, com um período de 2 semanas. Nelson (2003) relata que esse tratamento em animais com tumores de adrenais é mais utilizado em casos de cães idosos ou com doença concomitante preocupante. Embora os tumores de adrenais sejam considerados mais resistentes aos efeitos adrenocorticolíticos do mitotano do que as córtices adrenais hiperplásicas ou nomais, os resultados de tratamento com mitotano em alguns cães com tumores adrenocorticais são excelentes.

O teste de estimulação com ACTH controla a eficácia do tratamento (NICHOLS et al., 1998), devendo ser realizado com sete ou dez dias de tratamento (NELSON, 2003). Assim pretende-se obter uma ligeira redução da supressão do córtex da adrenal (de forma geral, o nível de cortisol pós-ACTH deve ser <120 nmol/l (< 4,3 µg/dl)) (RAMSEY, 2006)

Muitos animais sofrem recidivas ao longo das diversas fases sendo necessário o ajuste da dose de mitotano. As respostas aos testes de estimulação ACTH que indicam insuficiência ou supressão adrenal (cortisol pós-ACTH > 250 nmol/l (>9µg/dl)) devem ser tratadas por meio de um processo de re-indução durante 3 dias e os efeitos monitorados através de testes de estímulo ACTH adicionais (RAMSEY, 2006).

Cerca de 5% dos cães desenvolvem hipoadrenocorticismo iatrogênico com alterações eletrolíticas associadas a hipernatremia e hipercalemia. Esses cães

geralmente exigem suplementação por toda a vida de mineralocorticóides (NICHOLS et al., 1998).

4.1.5.1.2 Tratamento de diabetes melito concomitante

O hiperadrenocorticismo e diabetes melito são doenças concomitantes comuns em cães. Presumivelmente, o hiperadrenocorticismo desenvolve-se primeiro e o diabetes melito subclínico torna-se clinicamente aparente devido à resistência à insulina causada pelo estado hiperadrenal (NELSON, 2003).

Em cães com diabetes melito concomitante, o tratamento com o,p'-DDD reduz a necessidade diária de insulina e pode predispor à superdosagem de insulina e hipoglicemia (SCOTT et al., 1996). Por isso devemos solicitar ao cliente para que colete uma pequena quantidade de urina de seu animal para monitorização de glicose, pelo menos três vezes ao dia, durante a fase de dose do tratamento com o o,p'-DDD (FELDMAN, 1997). Com cada medição negativa de glicose urinária, reduza a dosagem de insulina em 10% (NICHOLS et al., 1998).

4.1.5.1.3 Tratamento clínico com cetoconazol

O cetoconazol inibe reversivelmente a esteroidogênese adrenal e os seus insignificantes efeitos sobre a produção de mineralocorticóides (NELSON & COUTO, 2003; NICHOLS et al, 1998), podendo ser utilizado como fármaco alternativo para o tratamento de cães com hiperadrenocorticismo hipófise-dependente e cães com tumores adrenocorticais. No entanto, 30% dos cães podem não mostrar melhoria, o fármaco é relativamente caro e tem efeito hepatotóxico (REUSCH, 2006). Neiger (2005) relata que o fármaco não destrói o tecido adrenal e não afeta na aldosterona.

Esse agente pode ser utilizado em cães com hiperadrenocorticismo antes da adrenalectomia e como tratamento primário em cães com menos de 5 kg, nos quais a dosagem do mitotano é problemática (NELSON, 2003).

Esse efeito inibitório do cetoconazol sobre a biosíntese dos esteróides conduziu ao seu uso terapêutico, no tratamento de câncer prostático avançado, hirsutismo, puberdade precoce e síndrome de Cushing (FELDMAN, 1997). Podendo ser utilizado também em casos de neoplasia de adrenal no qual a cirurgia não possa ser realizada ou nos quais metástase tenha ocorrido e não há possibilidade de tolerância a outros tratamentos clínicos (SCOTT et al., 1996).

A dosagem varia de 10 a 15 mg/kg, duas vezes ao dia (NEIGER, 2005), sendo que o principal objetivo da terapia é conseguir o hipoadrenocorticismismo subclínico, através do qual se mantêm ambas as concentrações basal e pós-ACTH de cortisol dentro da variação de cortisol basal normal (1 a 5µ/dl ou 25 a 150 nmol/l) (NICHOLS et al., 1998).

Começa-se com a menor dose durante 7 dias, caso não seja observado problemas de apetite ou icterícia, aumenta-se a dose e após 14 dias faz-se o teste de estimulação com ACTH, além a observação clínica e física do animal. Alguns cães podem ser mantidos com 10 mg/kg, outros com 15 mg/kg, indefinidamente (FELDMAN, 1997). Normalmente a metade dos animais que respondem ao cetoconazol exige uma oferta de 15 mg/kg para manter o controle do hiperadrenocorticismismo (NELSON, 2003).

Aproximadamente 20% a 25% dos cães não respondem ao medicamento, devido à baixa absorção intestinal. E o tratamento com glicocorticóides pode ser necessário se houver suspeita de superdosagem (NELSON, 2003).

4.1.5.1.4 Tratamento com Trilostano

Segundo Ramsey (2006), o trilostano é um inibidor reversível da síntese esteróide. Bloqueia a formação dos glicocorticóides (e, em menor escala, dos mineralocorticóides e dos hormônios sexuais).

Estudos sugeriram a eficácia o trilostano no controle de sinais clínicos de hiperadrenocorticismismo nos cães por períodos prolongados de tempo (> 1 ano) e pode ser uma opção viável para o tratamento de hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente nos cães, especialmente naqueles em que o mitotano é ineficaz ou os que têm sensibilidade medicamentosa a esse fármaco (NELSON, 2003).

Poucos cães apresentam hipoadrenocorticismo, no entanto, com frequência observa-se uma hipercalemia assintomática ligeira (RAMSEY, 2006).

Reusch (2006) preconiza a utilização do medicamento num tratamento de hiperadrenocorticismo hipófise-dependente superior a 2 anos, e em estudos realizados pelo mesmo, foi observado em 82% dos cães com HDP uma resposta muito boa ao trilostano.

As dosagens são as seguintes: 30mg para cães com peso vivo (p.v.) inferior a 5 kg, 60mg para cães entre 5 a 30 kg de p.v. e 120mg para cães com mais de 30kg de p.v. (RAMSEY, 2006).

O teste de estimulação com ACTH deve ser feito após 10 a 14 dias após o início do tratamento e 4 a 6 horas após a administração do trilostano (NELSON, 2003). Se a concentração de cortisol pós-ACTH for inferior a 20 nmol/l (0,7 µg/dl) a administração do trilostano pode ser interrompida e depois reiniciada com uma dosagem menor. Caso a concentração seja superior a 120 nmol/l (4,2 µg/dl) a dose do trilostano deve ser aumentada. E caso a concentração de entre esses dois resultados citados e o animal estiver em bom estado clínico, pode-se manter a dosagem, e caso o animal não esteja clinicamente estabilizado, pode-se administrar o medicamento duas vezes ao dia (RAMSEY, 2006).

Evitar o uso do medicamento em gestantes, e tomar precauções em cães com doença renal ou cardíaca pré-existente (RAMSEY, 2006).

4.1.5.1.5 Tratamento com L-Deprenil

O L-Deprenil é aprovado para o uso em humanos com doença de Parkinson, e, recentemente, o hidrocloreto de selegilina, ou L-Deprenil, foi aprovado para o tratamento de hiperadrenocorticismo em cães (NELSON, 2003). O fármaco é um inibidor da monoaminoxidase que promove a normalização dos níveis de dopamina hipotalâmica e seu metabolismo (SCOTT et al., 1996).

Segundo Feldman (1997), a secreção de ACTH é controlada, em parte, pela secreção do CRH hipotalâmico, por meio de mecanismo de retroalimentação positiva. Aventou-se a hipótese que o ACTH também é controlado por mecanismo de retroalimentação negativa mediada pela dopamina, e que a síndrome de

cushing hipófise-dependente pode ser causada pela ausência desta supressão negativa do ACTH, permitindo a síntese excessiva deste hormônio.

Então o L-Deprenil, inibe o metabolismo da dopamina e aumenta as concentrações hipotalâmicas e hipofisárias desta, a qual, por sua vez, inibe a secreção de CRH e ACTH, controlando assim o hipercortisolismo e os sinais clínicos (NELSON, 2003). Reusch (2006) não recomenda o L-Deprenil para o tratamento de hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente para cães, pois somente 20% têm melhora clínica.

A dosagem inicial é de 1 mg/kg uma vez ao dia, aumentando para 2 mg/kg se não houver resposta após 2 meses. Utilizar tratamento alternativo caso o cão não responda ao medicamento (NELSON, 2003; SCOTT et al., 1996).

4.1.5.2 Tratamento de hiperadrenocorticismismo por tumor adrenocortical

Segundo Neiger (2005), a adrenalectomia é o tratamento de escolha. Infelizmente, tumores adrenais, mesmo benignos, podem ser grandes, altamente vascularizados e ainda podem se infiltrar em tecidos adjacentes (rim, veia cava, aorta). Nelson (2003) cita outros fatores que podem influenciar na decisão da adrenalectomia, como doenças concomitantes (ex, doença cardíaca), debilidade do animal devido seu estado hiperadrenal ou a possibilidade de tromboembolismos seja considerado alta devida à hipertensão sistêmica.

Neiger (2005) cita a importância de coletar fragmento do tumor adrenocortical após a cirurgia, para ter o diagnóstico, pois se for maligno, mais desfavorável é o seu prognóstico.

Tratamentos com mitotano e cetoconazol são alternativas viáveis para a adrenalectomia, especialmente em cães idosos ou sob alto risco de problemas anestésicos, cirúrgicos ou pós-cirúrgicos (NELSON, 2003).

Scott et al. (1996) descreve que o cetoconazol parece ser eficaz tanto contra adenomas quanto nos adenocarcinomas, mas considerando que este é um bloqueador enzimático e não um agente adrenolítico, o crescimento neoplásico continua e podem ocorrer metástases com todas suas seqüelas. Lee et al. (2005) relata que o mitotano é um agente adrenolítico e pode ser usado em cães com hiperadrenocorticismismo adrenal-dependente. O autor relata caso de um cão com tumor adrenocortical tratado com mitotano, descreve que o animal apresentou

reações adversas (anorexia, vômitos, fraqueza e apatia), no entanto, após o tratamento o mesmo notou uma melhora do quadro clínico do paciente e uma diminuição dos níveis de cortisol no soro do animal.

O protocolo com mitotano é inicialmente de 50 a 75 mg/kg/dia, podendo chegar a dosagens de manutenção tão altas quanto a 200 a 300 mg/kg semanalmente (NICHOLS et al., 1998). Deve-se fazer o controle da dosagem da medicação através do teste de estimulação com ACTH.

Neoplasia unilateral é mais comum de ocorrer, podendo levar a glândula adrenal contra-lateral a uma atrofia grave, esses cães geralmente precisam ser mantidos como pacientes deficientes em glicocorticóides com doses de manutenção e de estresse dos glicocorticóides por dois a 12 meses (SCOTT et al., 1996).

Pode ocorrer o hipocortisolismo agudo após a adrenalectomia (NELSON, 2003), e se ocorrer, deve-se administrar um glicocorticóide (ex., prednisona ou prednisolona, 0,2 mg/kg/dia) (NICHOLS et al., 1998). Ramsey (2006) acrescenta ainda que os cães devem ser suplementados com mineralocorticóides, sendo também obrigatória a monitorização eletrolítica.

Segundo Ramsey (2006), 7 % dos cães com hiperadrenocorticismismo e existência de pequenos tumores adrenais, a maioria dos proprietários não submete os animais à cirurgia.

4.1.6 Prognóstico

O prognóstico de um cão com hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente depende, em parte, da idade e saúde geral do cão e do compromisso do proprietário com tratamento. A expectativa média de cães acometidos com HDP é de aproximadamente 30 meses. Já cães que sobrevivem após um mês da adrenalectomia (cão com hiperadrenocorticismismo por tumor adrenocortical), tem uma expectativa média de vida de aproximadamente 36 meses. Cães com adenoma ou adenocarcinoma que não tenham feito metástase têm um prognóstico muito mais favorável que o que já houve metástase (NELSON, 2003).

4.1.7 Relato de caso- Cão da raça Pequinês com Hiperadrenocorticismo.

Um cão, chamado de Peppy, macho, com 8 anos e 5 meses de idade, da raça Pequinês, pesando 6,5kg foi atendido na Clínica Veterinária Santo Agostinho, sendo que a queixa principal eram problemas dermatológicos. Tinha um histórico de alopecia bilateral e simétrica, prurido discreto, piodermite secundária, uma discreta polidipsia e poliúria por um ano. Foi consultado por outros veterinários, onde foi iniciado tratamento dermatológico com Cefalexina, a proprietária relatou que houve a tentativa com tratamento homeopático e também foi realizado acupuntura, tudo na intenção de reduzir o quadro, no entanto, não havendo melhora.

A proprietária preocupada com o quadro dermatológico do mesmo, levou seu cão para ser atendido na Santo Agostinho. No exame físico observou-se alopecia simétrica, prurido intenso, manchas pelo corpo e uma leve distensão abdominal. Não apresentando outras alterações. Foram realizados exames complementares para auxiliar no diagnóstico, pois já havia uma suspeita do problema dermatológico ser secundário a alguma endocrinopatia. Foram pedidos exames bioquímicos como: uréia, fosfatase alcalina, sódio, potássio, colesterol total, T3 total, cortisol basal, testosterona, e ainda foi feita uma biópsia de pele. Os resultados dos exames estão abaixo no Quadro 01:

Quadro 1-Resultado de exames bioquímicos.

Exame Realizado	Resultados	Valores séricos normais
F.A.	36 U/L	20-150 U/L
Colesterol Total	293 mg/dL	125-270 mg/dL
Uréia	34 mg/dL	10-60 mg/dL
Sódio	144 mEq/L	141-153 mEq/L
Potássio	5,4mEq/L	3,7-5,8 mEq/L
Cortisol Basal	6,4 µg/dL	0,5-5,5 µg/dL
T3 Total	45 ng/dl	45-110 ng/dl
Testosterona	< 10 pg/mL	1000-7000 pg/mL

Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. PARDINI/ DIVISÃO VETERINÁRIA

Na histopatologia feita da biópsia do fragmento de pele foi observada uma dermatose de padrão atrófico e ortoceratótico. Os achados dos exames indicaram uma endocrinopatia e displasia folicular. Após um mês, o animal foi examinado

novamente, e suspeitou-se de tumor de adrenal ou HDP (Hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente). Então foi coletado sangue antes, e após 4 horas e 8 horas após a aplicação de dexametasona, sendo que esta foi realizada na parte matinal, para a realização do Teste de supressão com baixa dose de Dexametasona (Quadro 02), e além da coleta de urina (Quadro 03)

Quadro 2- Resultado do teste de supressão de cortisol sérico com baixa dose de dexametasona.

Resultado do teste de supressão c/ Dexametasona (Baixa dose)	
Cortisol Basal	6,1 µg/dl
Após 4 horas	3,2 µg/dl
Após 8 horas	6,7 µg/dl

Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. PARDINI/ DIVISÃO VETERINÁRIA

Quadro 3- Resultado do exame de urina coletado antes da cirurgia.

Urínalise	
Volume	10 mL
Cor	Amarelo Cítrico
Odor	Suis generis
Aspecto	semi-turvo
pH	6,0(ácida)
Densidade	1050
Cels Epiteliais	1 p/c
Cilindros	10p/c
Piócitos	30p/c
Muco	++
Proteína	++

Fonte: Instituto de Patologia Clínica H. PARDINI/ DIVISÃO VETERINÁRIA

O resultado dos níveis de ACTH sérico foi de 7,5 pg/mL , sendo que os valores normais para caninos são de 20-100 pg/mL. O animal foi encaminhado para exame ultra-sonográfico, onde se observou aumento da adrenal direita (1,10cm X 2.8cm), glândula esquerda normal (< 1 cm), e homogenicidade do parênquima. O cão foi submetido a cirurgia (Adrenelectomia) após um mês, ficando internado para pós-operatório. A adrenal retirada foi fixada em formal 10% e encaminhada para histopatologia. Na microscopia foi observada a região cortical composta de células secretoras, arrançadas em trabéculas ou em grupos,

com citoplasma amplo, eosinofílico, claro e vacuolizado, contendo gotículas de gordura e com núcleo central pequeno e hipercoreado, envolvidos por cápsula de tecido conjuntivo fibroso moderadamente espesso, porém sem aparente infiltração celular, enquanto a região central observou-se áreas de hemorragia e necrose. Todos esses achados foram compatíveis com um adenoma funcional de córtex de adrenal. Durante três meses seguidos foram realizados exames bioquímicos, urinálise e testes de supressão com baixa dose de dexametasona (Quadro 04, 05, 06, 07 e 08).

Quadro 4- Resultado de exames de eletrólitos séricos após a adrenalectomia.

Tipo de análise	Resultados	Valores Séricos Normais
Fósforo	6,6 mg/dl	2,2 -5,5 mg/dl
Cloreto	103 mEq/L	105-115 mEq/L
Sódio	147 mEq/L	141-153 mEq/L

Quadro 5- Cortisol sérico coletado após a adrenalectomia

Tipo de análise	Resultados	Valores Séricos Normais
Cortisol	0,1 µg/dL	0,5-5,5µg/dL

Quadro 6- Cortisol sérico após 2 meses da cirurgia.

Tipo de análise	Resultados	Valores Séricos Normais
Cortisol	5,3 µg/dL	0,5-5,5µg/dL

Quadro 7- Teste de supressão com baixa dose de dexametasona.

Resultado do teste de supressão c/ Dexametasona (Baixa dose)	
Cortisol Basal	2,6 µg/dl
Após 4 horas	0,6 µg/dl
Após 8 horas	0,2 µg/dl

Quadro 8- Resultado do exame de urina.

Urínalise	
Volume	5ml
Cor	Amarelo
Odor	Suis generis
Aspecto	semi-turvo
pH	6,0(ácida)
Densidade	1025
Cels Epiteliais	++++++
Cilindros	-
Piócitos	+
Leucócito	+
Proteína	-
Pigmento biliar	+++
Urobilinogênio	+++
Hemácia	++

Após 5 meses da cirurgia. o animal apresentava uma melhora clínica, no entanto ainda permanecia com quadro de alopecia simétrica no abdômen e leve aumento abdominal, conforme ilustrado nas figuras 11 e 12, respectivamente.



Figura 11: Cão (Peppy) com hiperadrenocorticismismo apresentando alopecia bilateral simétrica e hiperpigmentação cutânea.



Figura 12: Cão (Peppy) com discreto aumento abdominal devido ao Hiperadrenocorticism

4.1.8 Discussão

O caso descrito foi de um cão, macho, pequinês, de 8 anos e 5 meses de idade e pesando 6,5 kg, concordando com Feldman (1997), Nelson (2003) e Nichols et al. (1998), que descrevem que o hiperadrenocorticism desenvolve-se tipicamente nos cães com média de 6 anos de idade ou mais, não tendo predisposição sexual.

Contrariando Nelson (2003), que relata que o hiperadrenocorticism hipófise-dependente ocorre com maior frequência em cães de pequeno porte, sendo que destes, 75% com menos de 20 kg, enquanto 45 a 50% dos cães com tumores adrenocorticais funcionais pesam mais de 20 kg, o caso relatado neste trabalho é de um cão de pequeno porte e com 6,5kg.

O hiperadrenocorticism é uma das endocrinopatias mais comuns nos cães, sendo que a maioria dos casos (85%) é o hiperadrenocorticism hipófise-dependente, levando a produção excessiva de ACTH, enquanto somente 15% do hiperadrenocorticism é causado por adenomas adrenocorticais ou carcinomas

funcionais (LEE, M., 2005; NYLAND et al. 2005). Mesmo sendo de ocorrência rara, o caso relatado neste trabalho é de hiperadrenocorticismo causado por um adenoma adrenocortical funcional.

Segundo Scott et al. (1996) um dos primeiros sinais notado pelo proprietário é o problema dermatológico, que se resume em alopecia bilateral simétrica, envolvendo o tronco e extremidade e hiperpigmentação, conforme foi observado no caso relatado.

Capen (1995) afirma que o excesso de cortisol causa atrofia da epiderme e do aparelho pilossebáceo combinada com a perda de colágeno e elastina na derme e no tecido do subcutâneo, explicando as alterações encontradas na microscopia feita da biópsia de pele do animal em questão, onde se observou uma displasia folicular. Feldman (1997) acrescenta que esta fragilidade da epiderme e a dificuldade de cicatrização contribui para o aparecimento de piodermites, comedões e seborréia.

Feldman (1997) relata que geralmente a alopecia endócrina está associada a distúrbios tireoidianos, ovarianos, testiculares, e do GH, bem como ao hipercortisolismo. Por esse motivo foram realizados exames para fazer o diferencial entre essas causas endócrinas, e observamos normalidades nos níveis de hormônios tireoidianos e testosterona, descartando a possibilidade de outra endocrinopatia. O animal apresentou um discreto prurido secundário à infecção secundária.

Neiger (2005) explica que a polidipsia e poliúria observada no caso são uns dos sinais que os animais mais apresentam.

Outro sinal notado no animal foi a distensão abdominal conforme descrito por Fedman (1997), onde se relaciona a causa a vários fatores, incluindo o aumento de peso juntamente com o decréscimo do vigor muscular, hepatomegalia e a bexiga repleta ajudam a distensão abdominal, no entanto, não foi observado no exame ultra-sonográfico aumento hepático.

A alta atividade da fosfatase alcalina (F.A.) sérica é observada em até 85% dos cães com hiperadrenocorticismo (NICHOLS et al, 1998), porém, o animal do caso não apresentou aumento desta enzima, podendo ter ocorrido algum erro no processamento do exame, ou o mesmo estar incluído nos 15% dos casos no qual a alteração não é observada. Outro grande indicativo é o aumento do colesterol,

conforme foi observado (293 mg/dL). Oliveira (2004) relata que 75 % dos cães com hiperadrenocorticismismo têm colesterol aumentado.

Tumores adrenocorticais podem abaixar as concentrações séricas de hormônios produzido pela hipófise, sendo um desses o TSH devido a retroalimentação negativa (NICHOLS et al, 1998), sendo assim, deve-se dosar os hormônios tireoidianos para avaliação da tireóide. No caso foi solicitada a dosagem de T₃, mostrando a normalidade do mesmo, mas para ser preciso, deve-se dosar T₄ total ou T₄ livre.

Nyland et al. (2005) relata que o aumento observado na ultra-sonografia de mais de 2 cm de diâmetro da glândula adrenal é mais freqüentes em cães com tumor de adrenal que com aqueles casos de HPD. Peppy após a ultra-sonografia, constatou-se que a glândula direita estava com um aumento superior a 2 cm, reforçando assim a possibilidade de tumor adrenocortical.

Segundo Scott et al. (1996), o teste de supressão com baixa dose de dexametasona é o método de escolha para o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo, no entanto, não diferencia hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente de tumor adrenocortical, Então se observou que o níveis séricos de cortisol continuava elevados após 8 horas da aplicação de dexametasona, confirmando o hiperadrenocorticismismo. A diferenciação entre hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente e tumor adrenocortical foi feito principalmente pelo exame ultra-sonográfico.

Mesmo não tendo muita utilidade para o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo (FELDMAN, 1997), o exame que mensura a concentração de ACTH foi realizado, e notou-se uma diminuição sérica do hormônio (7,5 pg/ml), que segundo Scott et al. (1996) resultados não detectáveis ou baixos (< 20 pg/ml) são encontrados em cães com neoplasia adrenocorticais funcionais. Feldman (1997) concorda e explica que isso pode ocorrer em casos de tumor de córtex de adrenal, pois há muita liberação de cortisol, causando uma retroalimentação negativa, e outra causa de diminuição de ACTH sérico é o hiperadrenocorticismismo iatrogênico.

Oliveira (2004) descreve que a maioria dos cães que tem hiperadrenocorticismismo hipófise dependente, após o teste de supressão com dexametasona tem seu nível sérico de cortisol menor que 50% do valor basal após

4 e/ou 8 horas, ou então tem o nível de cortisol abaixo de 1,4 µg/dL após 4 e/ou 8 horas a administração do dexametasona. O cão relatado não teve seu nível menor que 50% do valor basal. Segundo Feldman (1997) aproximadamente 100% dos cães com tumores adrenocorticais não possui esse tipo de supressão.

Segundo Neiger (2005); Nelson (2003), o animal pode apresentar na urinálise uma hipostenúria ou isostenúria, no entanto cães privados de água, mantêm a capacidade de concentrar a urina, podendo ter valores acima de 1,025, isso podendo ter sido a explicação para o resultado da urinálise (Quadro 03) do animal em questão.

O exame urinário antes da adrenalectomia também mostrou uma proteinúria, sendo que o ocorrido é relatado com frequência em cães com hiperadrenocorticismismo, no entanto, normalmente não vem acompanhada por uma piúria (NEIGER, 2005), observada no caso. A piúria pode ser decorrente a algum processo inflamatório o trato urinário inferior (cistite), e Feldman (1997) menciona que infecções bacterianas são comuns nesses cães com hiperadrenocorticismismo, devido ao efeito antiinflamatório do cortisol.

No último exame urinário realizado no animal (Quadro 08) já não foi observada a proteinúria, que segundo Nelson (2003) pode ocorrer devido ao tratamento do hiperadrenocorticismismo, no entanto o animal apresentava urobilinogênio e pigmentos biliares aumentados, podendo ser sugestivos de alteração hepática. A dosagem de enzimas hepáticas (ALT, AST) e fosfatase alcalina poderiam ser feitas, na tentativa de diagnosticar alguma enfermidade hepática, pois segundo Nichols et al. (1998), podem ocorrer lesões hepáticas no hiperadrenocorticismismo.

Foi observado no exame ultra-sonográfico aumento de tamanho e homogenicidade da glândula adrenal direita, não sendo identificada a adrenal esquerda, que segundo Nyland et al. (2005), isso ocorre devido à atrofia da glândula contra-lateral da acometida com tumor adrenocortical funcional.

Scott et al. (1996) preconiza a utilização do teste de estimulação com ACTH a cada dois meses nesses casos de cães que foram realizados a adrenalectomia, na tentativa de verificar o funcionamento da glândula remanescente. No entanto, esse teste não foi utilizado pelo veterinário responsável pelo caso.

O cão após a adrenalectomia pode apresentar quadro de hiponatremia e/ou hipercalemia devido ao princípio de hipoadrenocorticismo, então deve-se administrar pivalato de desoxicorticosterona (DOCP; 1 mg/lb IM), ou acetato de fludrocortisona oral (0,01 mg/lb) (FELDMAN, 1997). Não foram observadas alterações nos eletrólitos séricos do cão, por isso não foi administrado os medicamentos citados.

Atualmente o animal não está sendo medicado e volta à clínica periodicamente para novos exames e observação da progressão do quadro, como já descrito, o mesmo continua com problemas dermatológicos, no entanto, havendo melhora após a cirurgia.

5. Conclusão

O estágio curricular é de grande importância para o acadêmico, aumentando assim seus conhecimentos teóricos e principalmente práticos. O estágio dar oportunidades para a realização de novos contatos, novas idéias, assim auxiliando para futuras condutas.

As clínicas veterinárias escolhida para o estágio supervisionado foi devido serem bem conceituadas e ter áreas especializadas de interesse. Nas clínicas tive a oportunidade de acompanhar enfermidades endêmicas, de observar as condutas dos diferentes profissionais e os diferentes protocolos, as vezes observando até mesmo a falta de critério nos medicamentos e avaliação do paciente.

Os temas escolhidos, cardiomiopatia hipertrófica e hiperadrenocorticismismo são doenças comuns em gatos e cães, respectivamente. Muitos veterinários têm dificuldade em diagnosticar e até mesmo tratar animais que são acometidos com essa enfermidade, devido a falta de equipamentos que auxiliam e falta de conhecimentos em qual procedimento correto a se tomar.

Normalmente o tratamento dessas doenças é longo e os procedimentos com os animais podem ter custos altos, fazendo que muita das vezes os proprietários não queira dar continuidade com o tratamento, tornando o mesmo ineficaz.

Por esses motivos essas doenças foram escolhidas e descritas nesse trabalho de conclusão de curso.

6. Referências Bibliográficas

APTEKMANN, K. P.; TINUCCI-COSTA, M.; DINIZ, P. P. V. P. Aspectos atuais e tratamento do hiperadrenocorticismo canino. **Revista do conselho federal de medicina veterinária**. Vol. 1, n. 1, p. 29-42, 2001.

BONAGURA, J.D.; LEHMKUHL, L. B.; Cardiomiopatia. In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G; **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. Roca, 1998.

CAPEN, C.C.; Sistema Endócrino. In: CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D.; **Patologia Veterinária Especial de Thomson**. 2º Edição, Cap. 06, p. 277-278, 1995.

DARKE, P.; BONAGURA, J. D.; KELLY, D.F.; **Atlas Ilustrado de Cardiologia Veterinária**. 1º Edição Brasileira, Editora Malone, 2000.

DUNN, J. K. Et al. Doenças do Sistema Cardiovascular. In: DUNN, J. K; **Tratado de Medicina de Pequenos animais**. São Paulo, Roca, p. 289-293, 2001.

FOX, P. R.; Et al.; Cardiomyopathies Feline. In: FOX, P. R.; **“Text Book of Canine and Feline Cardiology”**. Principles and Clinical Practice. 2º Edição, 1999.

FELDMAN, E.C.; Hiperadrenocorticismo. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; **Tratado de Medicina Interna Veterinária**; Vol.II; 1º Edição brasileira. São Paulo: editora Manole, p. 2123-2177, 1998.

FOX, P. R.; Management of Feline Cardiomyopathies. **Waltham/OSU Symposium. Small Animal Cardiology, 2002**.

FUENTES, V.L.; **Feline Cardiomyopathy- Establishing a Diagnosis. Waltham/OSU Symposium. Small Animal Cardiology, 2002.**

FUJII, Y.; MASUDA, Y.; TAKASHIMA, K.; OGASAWARA, J.; MACHIDA, N.; YAMANE, Y.; CHIMURA, S.; AWAZU, T.; YAMANE, T. WAKAU, Y. Hypertrophic Cardiomyopathy in Two Kittens. **Journal Veterinary Medical Science**. Vol. 65, n. 5, p. 583-585, 2001.

GALAC, S.; KOOISTRA, H. S.; VOORHOUT, G.; VAN DEN INGH, T. S. G. A. M.; MOL, J. A.; VAN DEN BERG, G.; MEIJ, B. P.; Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. **Domestic Animal Endocrinology**. n. 28, p. 338-348, 2005.

HERRTAGE, M. E. Doença do sistema endócrino. In: DUNN, J. K. **Tratado de Medicina de Pequenos Animais**. Ed. ROCA, São Paulo, p. 545-556, 2001.

HERRTAGE, M. E.. Diagnostic testing for hyperadrenocorticism. **World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2002.**

HILL, K. E.; SCOTT-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. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** n. 226, p. 556-561, 2005

JACOBINA, G. C.; DA SILVA, C. E. V.; DE ALVARENGA, G. J. R.. Exame eletrocardiográfico ambulatorial em gato assintomático com cardiomiopatia hipertrófica. **Revista Ciência Animal Brasileira**. Suplemento nº 1, p.319-321, 2006.

LABELLE, P.; KYLES, A. E.; FARVER, T. B.; DE COCK, H. E. V.. Indicators of Malignancy of Canine Adrenocortical Tumors: Histopathology and Proliferation Index **American College of Veterinary Pathologists**. n. 41, p. 490-497, 2004.

LEE, Y. M.; KANG, B. T.; JUNG, D.; PARK, C.; KIM, H. J.; KIM, J. W.; LIM, C. Y.; PARK, E. H.; PARK, H. M.. A case of adrenal gland dependent hyperadrenocorticism with mitotane therapy in a Yorkshire terrier Dog. **Journal Veterinary Science**. Vol. 06, n. 04, p. 363-366, 2005

MULLER, G.H.; KIRK, R.W.; **Dermatologia de Pequenos Animais**. 5º Edição, p. 589- 593, 1996.

NELIGER, R.. Diagnosis and Therapy of Hyperadrenocorticism in The Dog. **50º Congresso Nazionale Multisala, SCIVAC**. Rimini, Itália. 2005.

NELSON, R. W.. Cushing's disease. **World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2003**.

NELSON, R. W. In: NELSON, R.W.; COUTO, C. G.. Miocardiomiopatia hipertrófica. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 2º Edição, cap. 7, p. 91-96, 1998.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G.. Distúrbios da Glândula Adrenal. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3º Edição, cap. 53, p.745-764, 2003.

NICHOLS, R.; PETERSON, M. E.; MULLEN, H. S.; Glândulas Adrenais. In: BICHARD, S. J. & SHERDING, R.G.. **Manual Saunders. Clínica de Pequenos Animais**. Editora ROCA, São Paulo, 1998.

NIEMAN, L. K. & ILIAS, I. Evaluation and treatment of Cushing's Syndrome. **The American Journal of Medicine**, n.118. p. 1340-1346, 2005.

NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S.; HERRGESELL, E. J.; WISNER, E. R. Glândulas Adrenais. In: NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S.. **Ultra-son diagnóstico em pequenos animais**. 2º Edição, Ed. ROCA, cap. 10, p. 199-210, 2005.

OLIVEIRA, S. T.; Transtornos dos hormônios adrenais em cães. **Seminário apresentado na matéria de Bioquímica do Tecido Animal no curso de Pós-graduação em ciências veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. 2004.

PORFIRIO, L. C. & SILVA, S. C.. Hiperadrenocorticism em cão- Relato de caso. **Arq. Ciên. Vet. Zool**. 7(2). P. 20, 2004.

RAMSEY, I.. Como tratar o hiperadrenocorticism canino? **WALTHAM FOCUS. A revista internacional para o Médico Veterinário de animais de companhia**. Ed. Global academic Affairs. P.2-4, 2006.

REUSCH, C. E.. New Treatment Options in Canine Cushing's Syndrome. **World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2002.**

SCANAVACCA, M.; SARTINI, R.; MENDONÇA, R.; HACHUL, D.; SOSA, E. Arritmias Cardíacas e Cardiomiopatias. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo.** Vol. 13, n. 04, 2003.

SCHERMERHORN, T.; Adrenal Function Tests. **World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2005.**

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E.; Doenças metabólicas e endócrinas. **MULLER & KIRK Dermatologia de Pequenos Animais.** 5º Edição, p. 589-593, 1996.

SISSON, D. D.; THOMAS, W. P.; Afecções do Miocárdio. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; **Tratado de Medicina Interna Veterinária;** Vol.I; 1º Edição brasileira. São Paulo: editora Manole, p. 1411-1415, 1997.

TAKEMURA, N.; NAKAGAWA, K.; MACHIDA, N.; WASHIZO, M.; AMAZAKI, H.; HIROSE, H.; Acquired Mitral Stenosis in a Cat with Hypertrophic Cardiomyopathy. **Journal Veterinary Medical Science.** Vol. 65, n. 11, p. 1265-1267, 2003.

TSUJINO, K.; HIKASA, Y.; MINAMI, S.; OKAMOTO, Y.; MORITA, T.; SHIMADA, A. Chronic Myocardial Infarction Due to Arteriosclerosis of Coronary Arteries Followed by Acute Thromboembolism of Caudal Abdominal Aorta in a Cat. **Journal Veterinary Medical Science.** Vol. 67, n. 06, p. 631-634, 2005.

VLEET, J. F. V.; FERRANS, V. J. Patologia do sistema cardiovascular. In: CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D.; **Patologia Veterinária Especial de Thomson.** 2º Edição, p.194-217, 1995.