

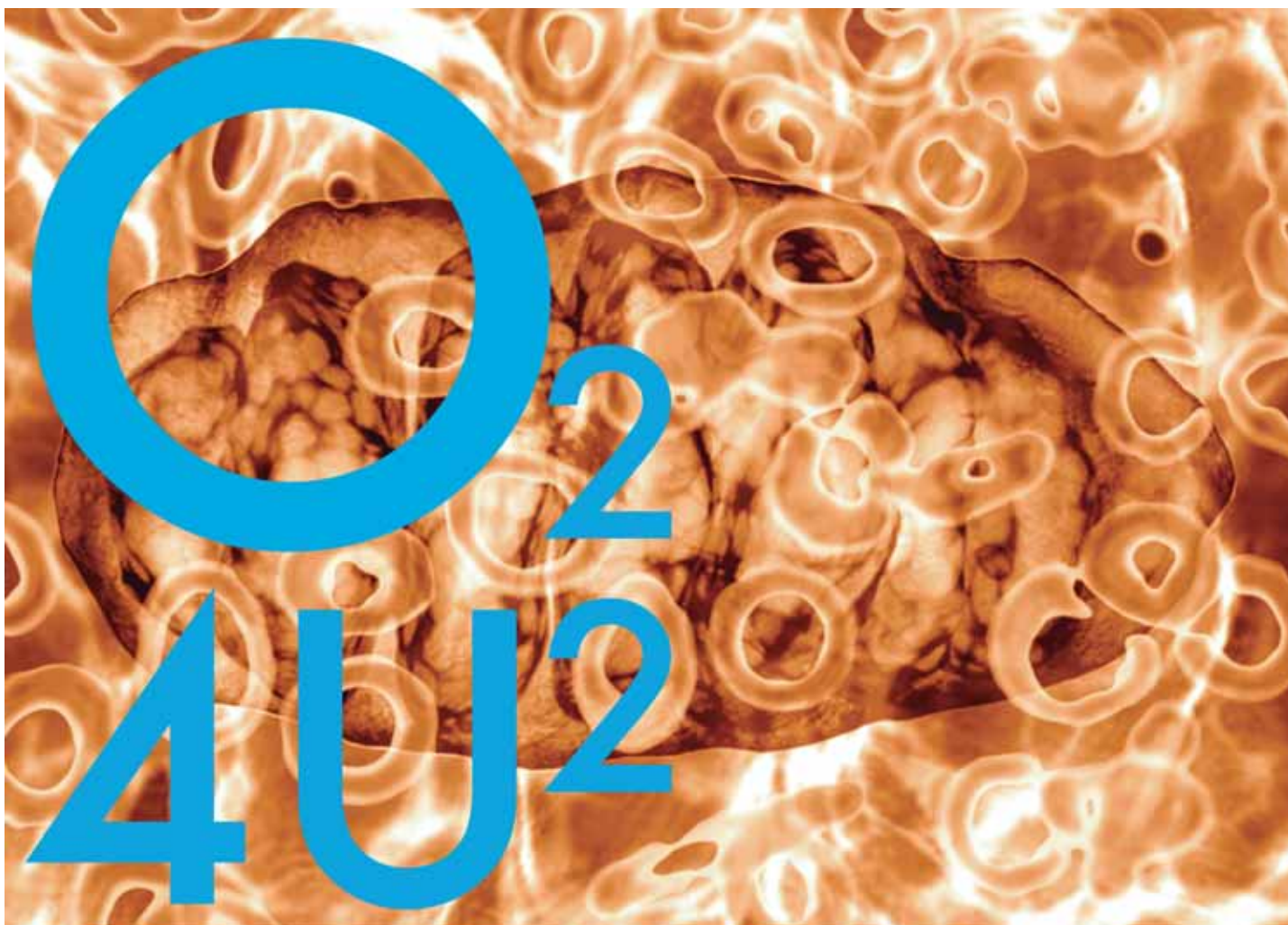
VETERINARY focus

#21.1
2010 - 10\$/10€

A revista internacional para o Médico Veterinário de animais de companhia

Endocrinopatias

Hipotiroidismo canino • Diabetes *mellitus* felina • Epidemiologia da diabetes *mellitus* felina
• Como abordar... A doença de Addison no cão • Hipercalcemia: diagnóstico e opções de
tratamento no cão e no gato • Endocrinopatias atípicas caninas e felinas • Alopecia
endócrina no cão • Guia destacável... Diagnóstico e tratamento do hipercortisolismo canino



the oxygen pathway

10TH EVECCS CONGRESS



Utrecht
The Netherlands
June 10 to 12, 2011
Pre-congress day June 9



www.eveccs2011.org



VETERINARY STREAMS
(small animal and equine)
NURSING STREAM
WORKSHOPS



SAVE

THE

DATE

25th Annual Congress of the ESVD – ECVD

8-10 September 2011
Brussels, Belgium



ESVD - European Society of Veterinary Dermatology



ECVD - European College of Veterinary Dermatology



ISVD - International Society of Veterinary Dermatopathology



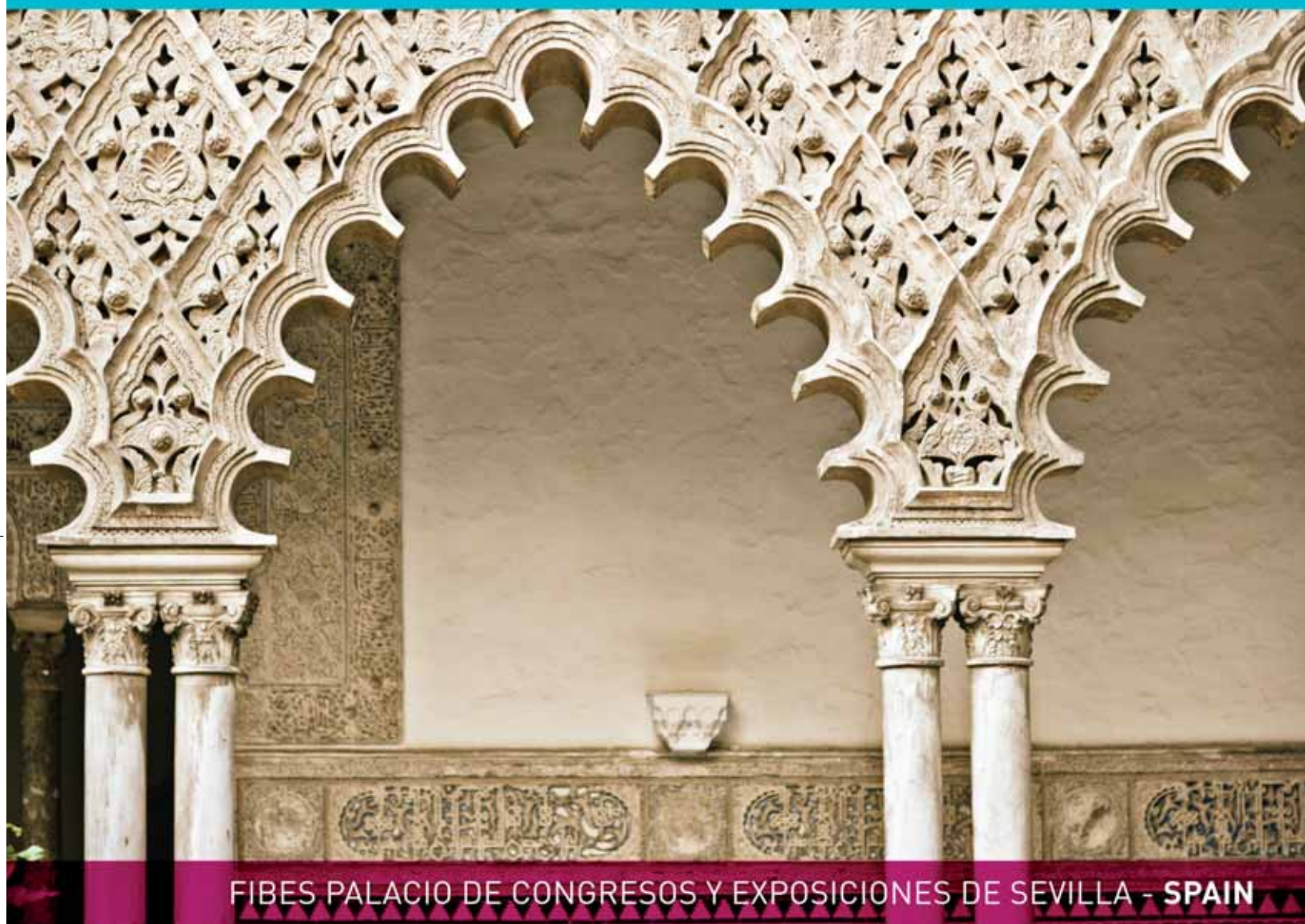
VWHA - Veterinary Wound Healing Association



www.esvd-ecvd2011.com



Come to hear the latest in VETERINARY INTERNAL MEDICINE!



FIBES PALACIO DE CONGRESOS Y EXPOSICIONES DE SEVILLA - SPAIN

21st 8th - 10th September 2011

ECVIM-CA CONGRESS

ECVIM-CA Congress is generously supported by **ROYAL CANIN**

www.ecvimcongress.org

EDITORIAL



A Endocrinologia representa um tema fascinante mas que, por vezes, é sinónimo de frustração para o Médico Veterinário. As reacções químicas, a interdependência dos diferentes órgãos e a miríade de efeitos hormonais constituem um desafio para todos os que trabalham com animais domésticos. Dada a sensibilidades dos exames de que dependemos para o estabelecimento do diagnóstico e a nova geração de fármacos de que dispomos para o tratamento das diversas endocrinopatias, poderíamos ser tentados a postular que o estudo dos problemas endócrinos é um novo ramo da Medicina, o que seria totalmente errado! Na China, esta ciência já era conhecida há cerca de dois milénios; a diabetes *mellitus* humana não só foi documentada como também tratada com algum grau de sucesso no ano 1000 d.C. A palavra hormona remonta ao idioma grego antigo e significa impulso ou movimentação.

A complexidade do sistema endócrino atrai tanto o cientista como o filósofo: a elegância dos mecanismos de *feedback* negativo homeostático e a acção conjugada das hormonas neuroendócrinas (secreções químicas do hipotálamo e da hipófise que controlam a produção de outras hormonas em distintas zonas do organismo) podem ser percebidas como um microcosmo do sistema de controlo ideal. No entanto, a Endocrinologia também pode ser ilusoriamente simples: quanto mais se aprofunda mais complexa se torna, o que é particularmente verdade se o problema for a nível de um desses sistemas de controlo. A própria natureza das hormonas, que afectam inúmeros elementos do funcionamento diário de um animal, implica uma apresentação clínica frequentemente variável e enganosa, uma etiologia tipicamente obscura e de difícil descodificação, pelo que a manutenção de um tratamento de sucesso constitui muitas vezes um desafio.

Nas páginas seguintes, o leitor poderá encontrar um vasto leque de informação actualizada produzida por alguns dos melhores autores neste campo. Se a presente edição da *Veterinary FOCUS* cumprir os seus objectivos e fornecer ao leitor mais conhecimentos sobre a temática "Endocrinologia", talvez se possa afirmar que a revista, em si, é como uma hormona que impulsiona o Médico Veterinário.

Ewan McNeill
Editor-Chefe

SUMÁRIO

Hipotiroidismo canino <i>Victor Castillo</i>	p. 02
Diabetes mellitus felina <i>Claudia Reusch</i>	p. 09
Epidemiologia da diabetes mellitus felina <i>Elizabeth Lund</i>	p. 17
Como abordar... A doença de Addison no cão <i>Catharine Scott-Moncrieff</i>	p. 19
Hipercalcemia: diagnóstico e opções de tratamento no cão e no gato <i>Joao Felipe de Brito Galvao, Dennis Chew e Patricia Schenck</i>	p. 27
Endocrinopatias atípicas caninas e felinas <i>Ghita Benchekroun e Dan Rosenberg</i>	p. 35
Alopécia endócrina no cão <i>Fabia Scarampella</i>	p. 40
Guia destacável... Diagnóstico e tratamento do hipercortisolismo canino <i>Sara Galac</i>	p. 47

Veterinary Focus, Vol 21 nº1 - 2011			
Descubra os volumes mais recentes da Veterinary Focus no website IVIS: www.ivis.org			
Consultores Editoriais: <ul style="list-style-type: none">• Dr.ª Denise A. Elliott, BVSc (Hons), PhD, Dipl. ACVIM, Dipl. ACVN, Health and Nutritional Sciences Director, Royal Canin, França• Dr. Philippe Marniquet, DVM, Publishing & Scientific Events Manager, Royal Canin, França• Dr.ª Pauline Devlin, BSc, PhD, Communications and External Affairs, Royal Canin, RU• Dr.ª Franziska Conrad, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Alemanha• Dr.ª Laura Diana, DVM, Dipl. FCV, UBA, Scientific Communications, Royal Canin, Argentina	<ul style="list-style-type: none">• Dr.ª María Elena Fernández, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Espanha• Hervé Marc, Global Corporate Affairs Manager, Royal Canin, França• Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italia Editor: <ul style="list-style-type: none">• Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS Secretário Editorial: <ul style="list-style-type: none">• Laurent Cathalan lcathalan@buena-media.fr• Olivia Amos	Ilustração: <ul style="list-style-type: none">• Youri Xerri Responsáveis pela Tradução: <ul style="list-style-type: none">• Dr.ª Imke Engelke (Alemão)• Dr.ª Dr. Noemi Del Castillo, (Espanhol)• Dr.ª Carla Teixeira e Dr.ª Inês Barbosa (Português)• Dr. Giulio Giannotti (Italiano)• Prof. Dr. R. Moraillon (Francês)• Dr. Matthias Ma (Chinês)• Dr. Ben Albalas (Grego)• Dr. Atsushi Yamamoto (Japonês)• Dr. Boris Shulyak, PhD (Russo)	Publicado por: Buena Media Plus CEO: Bernardo Gallitelli Morada: 85, avenue Pierre Grenier 92100 Boulogne – France Telefone: +33 (0) 1 72 44 62 00 Impresso na União Europeia ISSN 0965-4577 Circulação: 80,000 cópias Depósito legal: Fevereiro 2011
<div>Publicado por Royal Canin</div>			

As autorizações de comercialização dos agentes terapêuticos para uso em animais de companhia variam muito a nível mundial. Na ausência de uma licença específica, deve ser considerada a publicação de um aviso de prevenção adequado, antes da administração de tais fármacos.



Hipotiroidismo canino



Victor Castillo, PhD
*Clínica de Pequenos Animais,
Universidade de Buenos Aires,
Argentina*

O Dr. Castillo licenciou-se em Medicina Veterinária, em 1988, na Universidade de Buenos Aires (UBA) e completou o Doutorado com uma tese sobre Doenças da Tiróide e Desenvolvimento Ósseo. Endocrinologista reconhecido pela Sociedade Argentina de Endocrinologia e Metabolismo, desempenha actualmente as funções de Professor Associado de Clínica de Pequenos Animais na UBA, onde é responsável pela Unidade de Endocrinologia do Hospital Veterinário. Apresenta particular interesse em adenomas produtores de ACTH, hipercortisolismo e carcinoma da tiróide canino.

Introdução

O hipotiroidismo é a patologia endócrina mais comum no cão. A maioria dos casos afecta cães com mais de 1 ano de idade, embora cerca de 10% se verifique em animais mais jovens. Um número reduzido (aproximadamente 3%) de casos é congénito, enquanto os restantes estão relacionados com a patologia adquirida durante o crescimento.

A glândula tiróide canina está situada lateralmente em relação à traqueia, na região dos anéis traqueais proximais (1). Histologicamente, a unidade funcional é o folículo tiroideu, que é constituído pelas células

foliculares (tirócitos) e pelo colóide. Cada glândula contém folículos grandes (em repouso) e pequenos (activos) (*Figura 1*). A embriogénese e a maturação do eixo tiróide fetal podem ser divididas em três períodos:

- O primeiro período corresponde à embriogénese da glândula. A tiróide forma-se na terceira e quarta bolsas faríngeas, por baixo do que virá a ser a língua. A migração da tiróide em direcção à traqueia e o início da sua função fisiológica são regulados por factores de transcrição. O TSH-R (receptor da hormona estimulante da tiróide - TSH) surge no final do desenvolvimento embrionário da glândula, com o início da absorção de iodo pela glândula tiróide fetal (2). Durante esta fase, 100% da tiroxina (T4) tem origem materna e é essencial para o correcto desenvolvimento do sistema nervoso e de outros tecidos embrionários.

- O segundo período corresponde à maturação do eixo tiróide fetal e inicia-se quando a tiróide alcança a sua localização anatómica. Nessa altura, o hipotálamo passa a libertar hormona libertadora de tireotrofina (TRH) e, consecutivamente, inicia-se a síntese e libertação de TSH, absorção de iodo pela glândula tiróide fetal e síntese de T4. Note-se que uma grande proporção de T4 sofre desiodação no feto para a forma inversa de triiodotironina (rT3). Durante este período, 50% da T4 tem origem materna, diminuindo gradualmente para 20% no final do período gestacional. Esta contribuição materna é essencial para o crescimento do feto e para a manutenção do estado eutiroideu no cachorro recém-nascido durante as primeiras 24h de vida.

- O terceiro período corresponde ao intervalo após o nascimento e culmina na maturação anatómica da tiróide (2). No cachorro recém-nascido, os folículos tiroideus não se encontram ainda totalmente desenvolvidos. Os primeiros folículos maduros são observáveis 48-72h após o parto e, após uma semana, a tiróide está histológica e anatomicamente madura.

PONTOS-CHAVE

- ➔ O hipotiroidismo é a endocrinopatia mais comum no cão.
- ➔ Estão reconhecidas tanto a forma adulta como a forma juvenil.
- ➔ É indispensável conhecer os parâmetros endócrinos e de desenvolvimento para compreender esta doença.
- ➔ Os sinais clínicos são variáveis e nem sempre consistem nas manifestações típicas - obesidade, letargia e má condição da pelagem - descritas em diversos manuais.

Esta maturação, por sua vez, está correlacionada com a acção da TSH e da T4 no animal recém-nascido: 48h após o parto a TSH aumenta, enquanto a T4 diminui – isto permite a maturação dos folículos e o subsequente aumento dos níveis de T4 (Figura 2).

❖ Síntese e função das hormonas da tiróide

Para o Médico Veterinário, é essencial a compreensão das várias hormonas da tiróide (THs). A tiróide produz sobretudo T4 e níveis inferiores de T3 (1). Na glândula, a TSH liga-se aos receptores, activando uma série de reacções que culminam na libertação de T3 e T4 para a corrente sanguínea. Estas hormonas ligam-se às proteínas transportadoras plasmáticas (99,9%), que actuam como reservatório de TH. Apenas 0,1% corresponde à fracção de T4 livre (fT4), que é a hormona biodisponível (1, 3). Esta fracção determina o estado da tiróide do indivíduo, uma vez que se trata da forma da hormona disponível para absorção pelas células do organismo. Contrastando com a fracção T4 ligada às proteínas, a concentração de fT4 permanece constante (mesmo no cachorro), independentemente das flutuações nas proteínas transportadoras plasmáticas. Os níveis de proteínas podem variar devido a causas fisiológicas (aumento durante o cio e gestação) ou patológicas (aumento devido a obesidade e diminuição decorrente de doença hepática, perturbações digestivas e doença renal) (2). No cão, a semi-vida da T4 em circulação é de 12h, embora possa prolongar-se para 24h no caso da hormona intracelular (1, 3).

A transformação de T4 em T3 é regulada pela enzima deiodinase. Os isómeros de deiodinase são detectáveis na corrente sanguínea e no interior das células, onde as necessidades dos tecidos vão determinar a quantidade

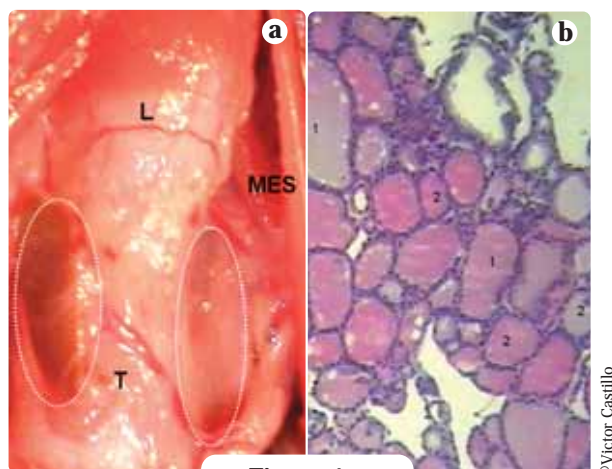


Figura 1.

Localização anatômica da tiróide (a) e histologia (b).
a - L: laringe, T: traqueia, MES: músculo esternocefálico. Os lobos estão destacados com as linhas tracejadas.
b - 1: folículos em repouso (maiores e com inúmeros vacúolos) e 2: folículos activos (de menor dimensão).

de T4 a converter em T3. De notar que os níveis de T3 e T4 variam de acordo com o tecido envolvido (2, 4). As diferenças em termos de necessidades tecidulares conduzem ao conceito de que alguns tecidos podem evidenciar hipotiroidismo mais cedo do que outros, embora se verifiquem níveis de TH adequados na corrente sanguínea (4). Este facto pode ajudar a explicar porque razão surgem sinais clínicos de hipotiroidismo, apesar de existirem valores sanguíneos de TH normais. Considera-se que as células hipofisárias tireotróficas são as primeiras a tornarem-se hipotiróticas; a sua capacidade de detectar diminuições precoces nos níveis diários de TH resulta num aumento da secreção de TSH (4, 5).

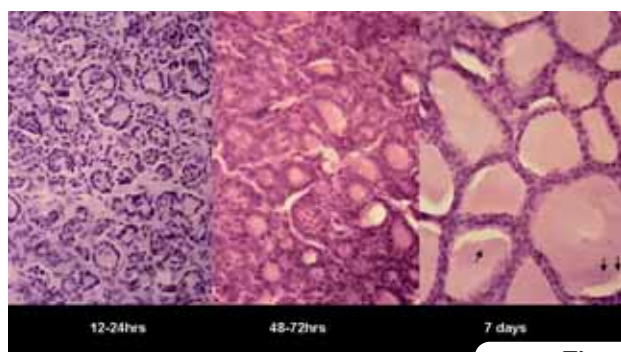
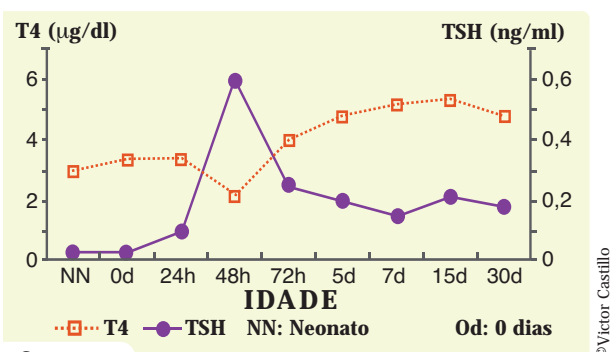


Figura 2.

Maturação anatômica da tiróide no cachorro recém-nascido (esquerda). As alterações são observadas desde o primeiro dia, com um desenvolvimento diminuto dos folículos. Às 48h os folículos começam a desenvolver-se, coincidindo com o pico da TSH e diminuição da T4. Ao fim de uma semana, a glândula já se encontra totalmente desenvolvida. Alterações na TSH e na T4 desde o nascimento até aos 30 dias de idade (direita).



Regulação do eixo da tiróide

A regulação do eixo da tiróide depende da síntese e secreção diárias de T4. No hipotálamo e na hipófise, a T4 inibe respectivamente a síntese de TRH e de TSH. Se a síntese de T4 for reduzida, nem o hipotálamo nem as células tireotróficas são inibidas e tanto a TRH como a TSH aumentam. Em contrapartida, quando a síntese de T4 aumenta, produz-se uma maior conversão de T4 em T3, com inibição da TRH e da TSH (4, 5). Contrariamente ao que acontece no Homem, os cães eutiroideus não evidenciam variações diurnas marcadas quer na TSH quer na T4 (6).

Hipotiroidismo

O hipotiroidismo é definido como a acção deficiente da hormona da tiróide sobre os órgãos alvo, secundária à secreção insuficiente de T4 e T3, aos defeitos de receptores nucleares (resistência à hormona) ou aos defeitos secretores ou moleculares da TSH (2). As formas adulta e juvenil da patologia são clínica e etiologicamente diferentes.

Hipotiroidismo no cão adulto

A principal causa de hipotiroidismo no cão adulto consiste numa perturbação auto-imune (60% dos casos) que conduz, com o passar do tempo, à atrofia da tiróide – embora inicialmente a patologia seja caracterizada por bócio (aumento ligeiro a significativo do volume da glândula) (1). Consoante o percurso e a expressão clínica da patologia, o hipotiroidismo pode ser subclínico ou clínico. De notar que este termo “subclínico” não implica a ausência de manifestações clínicas, mas sim a presença de sinais ligeiros a moderados não característicos da patologia que, no entanto, sugerem a existência de hipotiroidismo (5). Esta patologia é classificada em quatro fases de acordo com as alterações nos parâmetros de avaliação endócrina (**Tabela 1**) (5, 7).

Hipotiroidismo subclínico

O hipotiroidismo subclínico constitui a primeira fase da doença, representando aproximadamente 25% dos casos (5, 7). O hipotiroidismo subclínico caracteriza-se por um aumento da concentração de TSH, com níveis de T4 (fracção total ou livre) situados no intervalo de referência. À medida que a glândula tiróide vai sendo afectada, a secreção diária de T4 diminui mas as concentrações sanguíneas permanecem no intervalo normal de referência, embora próximas do limite inferior. Nesta fase, diversos tecidos começam a evidenciar insuficiência de T4. Estas variações nos níveis de T4 são detectadas pela hipófise e pelo hipotálamo, resultando numa menor conversão de T4 em T3. O sistema responde através de um aumento da sensibilidade das células tireotróficas à estimulação de TRH. À medida que a doença progride e a secreção de T4 é cada vez mais reduzida, a hipófise responde com um aumento da TSH para forçar a produção de T4 e, assim, manter as condições eutiroideias (5, 7). As primeiras alterações podem ser observadas no metabolismo lipídico (aumento na fracção de colesterol LDL), nos sistemas reprodutor e imunitário, assim como ao nível da pele (com infecções recorrentes). A expressão clínica ou bioquímica destas funções alteradas vai fornecer indícios da existência de hipotiroidismo subclínico.

Hipotiroidismo clínico

Esta fase da doença caracteriza-se por sinais clínicos óbvios que podem ser característicos de hipotiroidismo. Nesta altura, a secreção diária de T4 está gravemente afectada.

- As apresentações dermatológicas do hipotiroidismo são frequentemente exuberantes e surgem em fases posteriores da doença. A maioria dos cães com hipotiroidismo não evidencia alopecia generalizada (20%). Em contrapartida, é comum a presença de

Tabela 1.

Classificação do hipotiroidismo de acordo com as suas manifestações clínicas e parâmetros endócrinos (adaptado da ref. 7).

	Estímulo TRH-TSH	TSH	T4 (total ou livre)	T3
Hipotiroidismo subclínico				
Fase 1	Hiper-responsividade	Normal	Normal	Normal
Fase 2	Não possível	Aumentada	Normal	Normal
Hipotiroidismo clínico				
Fase 3	Não possível	Aumentada	Diminuída	Normal
Fase 4	Não possível	Aumentada	Diminuída	Diminuída



Figura 3a.

Golden Retriever com hipotiroidismo: é observável a escassez da pelagem e a chamada “cauda de rato”.

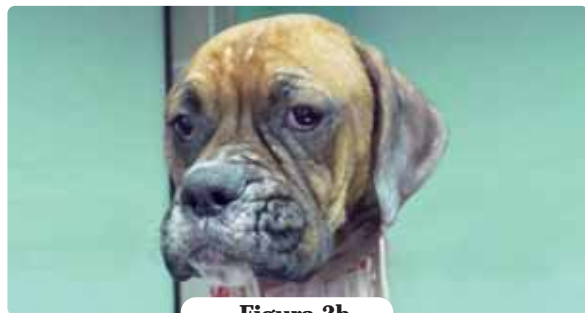


Figura 3b.

Boxer apresentado à consulta devido a “piodermite facial de repetição”. A pelagem restante apresentava um aspecto desidratado.

seborreia seca ou oleosa e/ou a chamada “cauda de rato” (Figura 3).

- O excesso de peso e a obesidade são frequentemente observados (30%), mas muitos cães podem apresentar peso normal ou mesmo perda de peso. Este facto deve-se à fraca digestão e assimilação de nutrientes, em resultado da alteração da motilidade do intestino delgado e diminuição da secreção de biliar (5, 8).
- Dada a importância da TH para o funcionamento do sistema nervoso, são observáveis alterações a nível periférico e central (9, 10). A diminuição do consumo de glucose produz letargia e maior sonolência, embora alguns cães possam tornar-se agressivos (Figura 4) (11).
- A função reprodutiva apresenta-se gravemente afectada (anestro nas fêmeas e oligospermia, azoospermia ou perda de libido nos machos). A galactorreia é um sintoma raro que também se pode verificar nos machos (1, 2).

Por conseguinte, é importante não assumir que o hipotiroidismo se caracteriza obrigatoriamente por obesidade, letargia e alopecia seborreica bilateral. É necessário ter em consideração uma diversidade de sinais clínicos, incluindo alguns menos óbvios ou passíveis de sugerir a existência de outras patologias.

Hipotiroidismo congénito e juvenil

O hipotiroidismo no cachorro pode ser congénito ou juvenil, *i.e.* adquirido durante o período de crescimento (Figuras 5 e 6). O hipotiroidismo congénito deve-se a defeitos no desenvolvimento da glândula tiróide (incapacidade de migrar ou suportar o crescimento celular) ou a défices da enzima tiróide peroxidase (1, 2). Um defeito na secreção de TSH (*ex.* devido a hipopituitarismo) é uma causa menos comum. Por oposição ao hipotiroidismo fetal causado pela hipotiroxinemia materna (que afecta todos os fetos), o

hipotiroidismo congénito só é observado em cachorros portadores da mutação que dá origem à perturbação da glândula. Durante a fase de crescimento, o cachorro pode desenvolver hipotiroidismo do mesmo modo que um animal adulto (2, 5).

No hipotiroidismo congénito, a deficiência de hormonas da tiróide, quer no feto quer no animal recém-nascido, induz um mau desenvolvimento do sistema nervoso central (CNS) e do esqueleto (1, 9, 11, 12). O hipotiroidismo congénito e o hipotiroidismo juvenil devem ser diferenciados de outras perturbações responsáveis por atrasos de crescimento, tais como deficiência da hormona do crescimento, raquitismo, malnutrição, doenças cardíacas congénitas, shunt porto-sistémico e megaesófago.

Diagnóstico de hipotiroidismo

Para o diagnóstico de hipotiroidismo, em qualquer uma das suas fases, o autor adoptou três avaliações.

• Exame clínico por palpação

Com a cabeça do animal erguida, o clínico deve colocar-



Figura 4.

Husky Siberiano com hipotiroidismo clínico. É observável perda de pêlo e bócio (assinalado no canto inferior direito). O comportamento agressivo concomitante obrigou a recorrer a um açaime.



Figura 5.

Cachorro de raça indeterminada com 30 dias (esquerda). Para além da alopecia grave, verifica-se a aparência sonolenta. A fontanela craniana ainda se encontrava aberta. O mesmo cachorro, activo e brincalhão, com um irmão de ninhada, após 20 dias de tratamento (direita).

-se por trás do cão e utilizar ambas as mãos para palpar cuidadosamente a área da laringe/traqueia realizando um movimento ascendente/descendente até detectar ambas as glândulas.

• Diagnóstico imagiológico

- A ecografia da tiróide (**Figura 7**) é a técnica de eleição para avaliar a morfologia da glândula. Permite estabelecer o diagnóstico de bócio, atrofia da glândula e suspeita de carcinoma da tiróide. Em cachorros com suspeita de hipotireoidismo congénito, a ecografia pode determinar a dimensão da glândula e a sua localização anatómica. Permite igualmente determinar o volume total da tiróide (VTT) (13).
- A cintigrafia tiroideia avalia o funcionamento da glândula. Em conjunto com a ecografia, a cintigrafia está indicada para avaliação do hipotireoidismo congénito, uma vez que consegue detectar tecido tiroideu ectópico ou atrofico ou diminuição da

absorção de marcadores radioactivos pela glândula. Trata-se de um dado importante, uma vez que a ausência de migração da tiróide, um desenvolvimento deficiente da glândula ou a ausência de marcadores podem indicar alterações genéticas herdadas dos progenitores.

• Bioquímica

- Avaliação do perfil lipídico: 30-40% dos cães com hipotireoidismo apresentam uma elevação no colesterol total (1, 14). É importante medir o colesterol LDL, uma vez que um aumento comparativamente ao colesterol HDL pode indicar deficiência da tiróide (14).
- Avaliação da TSH e THs (fT4 e T4): A TSH constitui o melhor avaliador do eixo da glândula tiróide e o marcador mais sensível para determinar a função da tiróide. A elevação de TSH *per se* é diagnóstico de hipotireoidismo, independentemente dos valores de T4 (3, 5, 7).



Figura 6.

Pastor Alemão com 7 meses de idade. Repare-se no fraco crescimento do pêlo. O animal apresentava-se letárgico e com dificuldades de locomoção (esquerda). As radiografias mostram um atraso severo da maturação óssea e ligeira osteopenia no carpo e vértebras (centro). O mesmo cachorro após um ano de tratamento com levotiroxina (direita).

No que diz respeito às THs, a fT4 é a fracção que melhor reflecte a condição periférica da tiróide e a primeira a ser afectada (3, 5, 15, 16). Uma diminuição na fT4 é indicativa de hipotiroidismo e, de acordo com a experiência do autor, de todos os cães com diagnóstico de hipotiroidismo clínico, 30% apresentavam níveis de T4 ligada às proteínas próximos do limite inferior, com fT4 diminuída e níveis de TSH superiores, em conjunto com alterações morfológicas da glândula e sinais clínicos. No entanto, o melhor método para avaliar a fT4 é discutível, pois embora a diálise de equilíbrio seja amplamente aceite como a regra de ouro, o seu elevado custo e reduzida disponibilidade tornam-na praticamente inacessível. As técnicas de radioimunoanálise mais modernas e a quimiluminescência têm-se mostrado eficazes na medição da fT4 sem erros e de forma fiável (16, 17).

Os cachorros não apresentam variações na fT4. Pelo contrário, os níveis de T4 ligada às proteínas são comparativamente superiores entre o 1º e o 6º mês de idade (18) e, desse modo, a medição da TSH e da fT4, juntamente com o perfil lipídico e as imagens ecográficas, constituem o melhor método de diagnóstico para a patologia da tiróide.

Se a TSH e a fT4 (ou T4 total, caso se proceda à sua medição) se encontrarem no intervalo normal, mas próximo dos valores limite (superior e inferior, respectivamente) e existir forte suspeita da doença (imagem da tiróide alterada, presença de, pelo menos, um sinal clínico consistente com hipotiroidismo), a confirmação do diagnóstico da doença é obtida através do teste de estimulação com TRH (6, 7, 16). Não faz qualquer sentido realizar este teste se a TSH já se encontrar elevada. Este exame envolve a obtenção de uma amostra basal da TSH, injeção EV de TRH e recolha de uma segunda amostra de TSH após 15 a 20 minutos. O hipotiroidismo é confirmado se a TSH exceder os 0,50ng/ml ou a alteração do seu valor (Δ TSH: TSH 15 minutos – TSH basal) for superior a 0,2 (7).

Em caso de suspeita de hipotiroidismo congénito, podendo proceder-se à recolha de 1-2ml de sangue entre os 7 e os 20 dias de idade, está indicada a avaliação directa da TSH e da fT4. Se a amostra obtida for insuficiente para a avaliação de ambas as hormonas, a atenção deve centrar-se na fT4 (2, 5).

- Títulos de anticorpos de anti-tiroglobulina (AbTg) e anti-TPO (AbTPO): aproximadamente 40-50% dos cães estudados evidenciavam uma elevação nos valores destes anticorpos (19). No entanto, a ausência

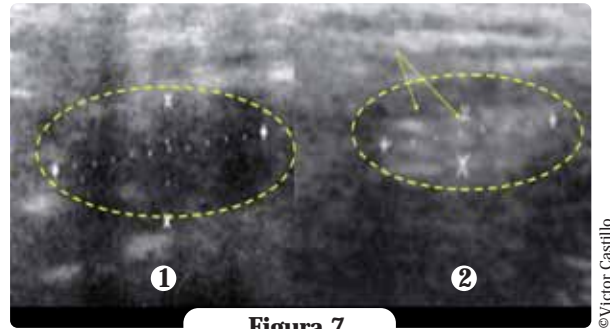


Figura 7.

1 – O lobo da tiróide (assinalado) num cão adulto (apresentado com HoS) evidencia margens irregulares e características hipoeecogénicas.

2 – Imagem de um cão adulto com Ho clínico; repare-se nas zonas hipereecogénicas (assinaladas pelas setas) devido à presença de múltiplos nódulos.

©Victor Castillo

de níveis elevados não descarta a possibilidade de tiroidite auto-imune (AIT). Por outro lado, o seu aumento apenas diagnostica a AIT, podendo os níveis de TSH e fT4 revelar-se normais mesmo com o teste de estimulação ou provocação. Por esse motivo, apenas serve para complementar o diagnóstico.

Tratamento do hipotiroidismo

O objectivo do tratamento consiste em normalizar o eixo da tiróide e os níveis de T4 em circulação. São aconselhadas doses de substituição de levotiroxina, com a finalidade de recuperar o estado eutiroideu sem suprimir o eixo. O objectivo é obter a normalização da TSH e da T4, sendo importante que os níveis desta última estejam próximos do limite superior, o que evita períodos de T4 baixa entre administrações.

O autor recomenda o seguinte:

- Hipotiroidismo subclínico *versus* hipotiroidismo clínico: administração de doses mais baixas em caso de hipotiroidismo subclínico.
- Idade do cão: administração de doses inferiores a animais geriátricos.
- Presença de insuficiência cardíaca ou doença renal: administração de doses inferiores de modo a não sobrecarregar os órgãos afectados.
- Gestação ou proximidade do cruzamento: administração de doses superiores (entre 25-50%) para assegurar uma boa ovulação ou espermatogénese e evitar mortes/reabsorções embrionárias e fetais.
- Cães com doenças do foro oncológico ou infecções crónicas, em que esteja indicado o repouso metabólico: administração de doses mais baixas.

A dosagem recomendada para o hipotiroidismo clínico é de 11-22µg/kg, iniciando-se a administração por uma dose mais baixa que vai sendo gradualmente aumentada até alcançar a concentração pretendida. Para o hipotiroidismo subclínico, recomenda-se uma dose inferior, entre 3 e 10µg/kg. Alguns autores preconizam uma administração inicial de levotiroxina de 12 em 12 horas, progredindo depois para uma dose diária (16, 20). No entanto, tendo em conta que a semi-vida intracelular da T4 é de 24h, e os tecidos desionizam a quantidade de T4 de que necessitam, o tratamento pode ser iniciado com uma dose diária única (20).

No caso do hipotiroidismo congénito, o tratamento deve começar o mais cedo possível, de modo a evitar danos irreversíveis no sistema nervoso central. De facto, está recomendado o tratamento imediato do hipotiroidismo congénito clinicamente suspeito, sempre que não seja possível realizar testes de diagnóstico ou tenham de ser adiados por qualquer motivo. A dosagem para cachorros com hipotiroidismo congénito ou hipotiroidismo juvenil é de 5-20µg/kg.

A eficácia do tratamento deve ser avaliada de dois em dois meses, com colheita de amostras 3-4h após a administração. Consoante os resultados, o doseamento da hormona é gradualmente ajustado (com aumentos de 25-50%), até se obter o nível de T4 pretendido. Seguidamente, a reavaliação pode ser efectuada com uma periodicidade de 6-12 meses (20). O Médico Veterinário pode também considerar a repetição da ecografia da tiróide de modo a determinar se o volume da glândula normaliza (caso anteriormente se tenha apresentado aumentada).

Conclusão

Embora o hipotiroidismo seja a endocrinopatia mais comum no cão, a natureza da doença, a sua forma subclínica e a variabilidade das medições bioquímicas e hormonais significam que o seu diagnóstico pode revelar-se difícil. A simplificação excessiva do problema pode ser enganadora e, por conseguinte, o Médico Veterinário deve estar ciente de que não se trata apenas de uma doença de cães geriátricos com uma apresentação uniforme. ☺

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feldman EC, Nelson RW. *The thyroid gland. Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 67-185.
2. Morreale de Escobar G, de Vijlder J, Butz S, et al. The thyroid and brain. *European Thyroid Symposium*. NY: Schattauer, 2002; 33-233.
3. Wang R, Nelson JC, Weiss RM, et al. Accuracy of free thyroxine measurements across natural ranges of thyroxine binding to serum proteins. *Thyroid* 2000; 10: 31-9.
4. Duncan Basset JH, Harvey CB, Williams GR. Mechanism of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 213: 1-11.
5. Snyder PJ. The pituitary in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins A, Wolter Kluwer Company, 2000; 811-814.
6. Kooistra HS, Dias-Espineira M, Mol JA, et al. Secretion pattern of thyroid-stimulating hormone in dogs during euthyroidism and hypothyroidism. *Domest Anim Endocrinol* 2000; 18:19-29.
7. Castillo V, Rodriguez MS, Lalia J. Estimulación con TRH y evaluación de la respuesta de la TSH en perros. Su importancia en el diagnóstico de la enfermedad tiroidea subclínica (hipotiroidismo subclínico y tiroiditis autoinmune eutiroida). *Revista Científica* 2001; 11: 35-40.
8. Gebhard R, Stone B, Andreini J, et al. Thyroid hormone differentially augments biliary sterol secretion in the rat. I. The isolated perfused liver model. *J Lipid Res* 1992; 33:1459-1466.
9. Nunez J, Celi S, Ng L, et al. Multigenic control of thyroid hormone functions in the nervous system. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 287:1-12.
10. Rudas P, Rónai ZS, Bartha T. Thyroid hormone metabolism in the brain of domestic animals. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 29: 88-96.
11. Beaver BV, Haug LI. Canine behaviors associated with hypothyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 431-437.
12. Glinoe D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring: evidence and implications. *Horm Res* 2001; 55: 109-114.
13. Rezzonico J, Guntsche Z, Bossa N. Determinación ecográfica de volumen tiroideo normal en niños y adolescentes en Mendoza-Argentina. *Revista Argentina Endocrinología Metabolismo* 1994; 31: 72-78.
14. Xenoulis PG, Steiner JM. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet J* 2010; 183: 12-21.
15. Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Wotton PR et al. Assesment of dose and time responses to TRH and thyrotropin in healthy dogs. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 245-251.
16. Dixon RM, Mooney CT. Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 72-78.
17. Ramirez Benavides GF, Osorio JH. Niveles séricos de tetrayodotironina libre (T4L), mediante el método de electroquimioluminiscencia en caninos. *Revista Científica* 2009; 19: 238-241.
18. Castillo V, Rodriguez MS, Lalia J, et al. Parámetros bioquímicos-endócrinos de utilidad en la etapa de crecimiento del ovejero alemán, doberman y gran danés. *Archivos Medicina Veterinaria* 1997; 29: 105-111.
19. Skopek E, Martina Patzl M, Nachreiner R. Detection of autoantibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. *Am J Vet Res* 2006; 7: 809-814.
20. Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 334-344.

Diabetes *mellitus* felina



**Claudia Reusch, DVM,
Dipl. ECVIM-CA**

Clinica de Medicina Interna de Pequenos Animais, Faculdade Vetsuisse da Universidade de Zurique, Suíça

Após concluir a licenciatura na Justus-Liebig University Giessen, Alemanha, a Dr.^a Reusch trabalhou diversos anos em clínicas privadas de pequenos animais antes de se mudar para a Universidade de Munique onde completou a sua formação em nefropatias diabéticas caninas e felinas. Em 1993, foi nomeada Professora de Medicina Interna de Pequenos Animais na Universidade de Munique. Em 1996, tornou-se responsável pelo departamento e pela disciplina de Medicina Interna de Pequenos Animais na Universidade de Zurique. Recebeu o diploma do Colégio Europeu de Medicina Interna Veterinária de Animais de Companhia (ECVIM-CA) em 1997. Foi Presidente do Colégio, entre 2003 e 2006, e membro fundador da Sociedade Europeia de Endocrinologia Veterinária (ESVE), onde exerceu as funções de Presidente entre 2001-2003.

Introdução

A diabetes *mellitus* é uma endocrinopatia comum no gato. A incidência da doença tem vindo a aumentar, provavelmente devido a um aumento da ocorrência de factores de risco, como a obesidade, a reduzida actividade

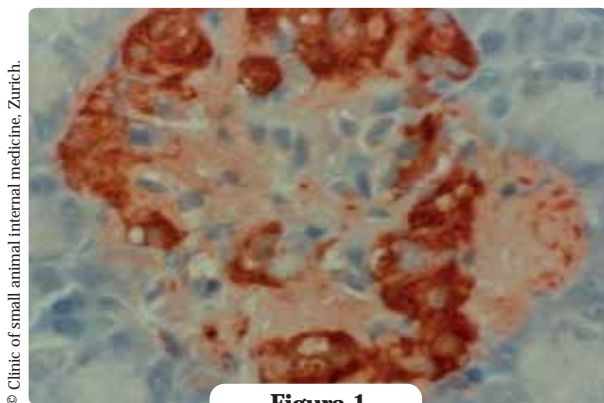
PONTOS-CHAVE

- ➔ A maioria dos gatos diabéticos apresenta um tipo de diabetes semelhante à diabetes Tipo 2 humana.
- ➔ O diagnóstico baseia-se nos sinais clínicos e na hiperglicemia / glicosúria persistente. A avaliação inicial não deve apenas clarificar a gravidade da doença, mas também pesquisar doenças concomitantes ou outros factores predisponentes.
- ➔ O tratamento deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico. A administração de insulina e uma dieta adequada constituem os principais pilares do tratamento.
- ➔ Na maioria dos gatos a diabetes é adequadamente estabilizada nos primeiros 3 meses do tratamento. Se, apesar da terapêutica, os sinais clínicos persistirem é aconselhável realizar exames complementares adicionais.

física e a idade avançada. É difícil reunir os números exactos que são certamente elevados. Um estudo recente, realizado numa amostra da população felina do Reino Unido, revelou uma prevalência de 0,43% (1).

Tipos de diabetes

Tradicionalmente, a classificação da diabetes *mellitus* no gato tem acompanhado o esquema utilizado em Medicina Humana. Embora nem todos os mecanismos etiopatogénicos sejam idênticos, esta abordagem revela-se útil para a identificação e diferenciação das várias formas da doença. A diabetes humana classifica-se como de Tipo 1, Tipo 2, outros tipos específicos e diabetes gestacional. No gato, a diabetes Tipo 1 parece ser extremamente rara. Considera-se actualmente que a grande maioria (*i.e.* 80%) da diabetes felina é de Tipo 2, uma doença heterogénea que se deve à combinação entre a acção reduzida da insulina (insulino-resistência) e a insuficiência das células β . Os factores ambientais e genéticos desempenham um papel importante no desenvolvimento de ambos os defeitos. Estes últimos ainda não foram caracterizados no gato, mas a prova mais convincente da existência de factores genéticos resulta de estudos realizados em gatos de raça Birmanês, nos quais a frequência da diabetes demonstrou ser várias vezes superior à dos gatos domésticos (1, 2). Outros factores de risco são: o aumento da idade, o sexo masculino, a esterilização, a actividade física reduzida, a administração de glicocorticóides e progestagénios e a obesidade. Tal como no ser humano, o factor de risco mais importante é a obesidade. Foi demonstrado que os gatos obesos apresentam uma probabilidade 3,9 vezes superior de desenvolverem diabetes do que felinos com o peso ideal. É importante notar que, embora a obesidade provoque insulino-resistência, nem todos os felinos obesos desenvolvem diabetes. Quando as células β são saudáveis, a resposta de adaptação à obesidade e à insulino-resistência é o aumento da secreção de insulina, para manter a tolerância normal à glucose. No entanto, em presença de disfunção das células β , existe uma tolerância reduzida à glucose da qual resulta a diabetes



© Clinic of small animal internal medicine, Zurich.

Figura 1.

Ilhéu pancreático num gato com diabetes *mellitus*. Observa-se uma deposição de substância amilóide (cor-de-rosa) moderada a grave.

Tipo 2. Até à data não são conhecidos os factores responsáveis pela diminuição da secreção de insulina e evolução para diabetes; as hipóteses sugeridas incluem deposição de substância amilóide, glicotoxicidade e lipotoxicidade.

- A substância amilóide deriva da amilina (ou polipeptídeo amilóide dos ilhéus), uma hormona co-secretada com a insulina pelas células β . Os gatos são uma das poucas espécies nas quais a amilina tende a dobrar-se em estruturas tipo folhas β pregueadas, que seguidamente se depositam como substância amilóide nos ilhéus, provocando a perda de células β (**Figura 1**).
- A glicotoxicidade consiste no conceito de decréscimo da secreção de insulina por via da hiperglicemia. Isto foi demonstrado em felinos saudáveis nos quais a secreção de insulina cessou após 3 a 5 dias de níveis de glucose sérica elevados (3). Inicialmente, a supressão da secreção de insulina é reversível, mas com o passar do tempo as lesões celulares adquirem um carácter permanente.
- A lipotoxicidade é uma situação semelhante que envolve níveis elevados de ácidos gordos. No entanto, os danos ocasionados nas células β não foram ainda demonstrados de forma tão convincente como no caso da hiperglicemia.

É importante compreender estes conceitos, uma vez que o tratamento imediato da diabetes pode inverter os efeitos negativos da glicotoxicidade e aumentar a possibilidade de remissão.

No gato, outros tipos específicos de diabetes (anteriormente designados por diabetes secundária) representam cerca de 20% dos casos e incluem pancreatite, neoplasia pancreática, hipercortisolismo (HC), hipersomato-



©Prof. Thomas Lutz, Zurich.

Figura 2.

Gato obeso com diabetes *mellitus*.

tropismo (acromegalia) e administração de fármacos diabetogénicos (progestagénios, glicocorticóides). A diabetes gestacional tem pouca relevância em felinos.

🔍 Etiologia e manifestações clínicas

A diabetes ocorre tipicamente em felinos de meia-idade e geriátricos. Existe uma forte propensão sexual, uma vez que aproximadamente 70% dos gatos diabéticos são machos. Cerca de 60% dos gatos diabéticos têm excesso de peso, 35% possuem peso normal e 5% apresentam peso abaixo do ideal (**Figura 2**) (4). A maioria dos felinos diabéticos exhibe os sinais clínicos clássicos de diabetes, nomeadamente: poliúria/polidipsia (PU/PD), polifagia e perda de peso. Cerca de 10% apresenta sinais evidentes de neuropatia diabética, manifestada como fraqueza dos membros posteriores, decréscimo da capacidade de saltar e postura plantígrada (**Figura 3**). Em raras ocasiões também se pode observar fraqueza dos membros anteriores. A letargia, assim como pelagem seca e em mau estado são frequentes. O exame físico pode revelar hepatomegalia. Em gatos com doença concomitante ou subjacente podem estar presentes sinais clínicos adicionais. Os gatos com diabetes complicada (cetoacidose diabética, síndrome hiperosmolar não cetósica) evidenciam letargia, anorexia, ingestão de água reduzida e vômito.

🔍 Diagnóstico e exames complementares

A diabetes é diagnosticada com base nos sinais clínicos e na hiperglicemia e glicosúria persistentes. A maioria dos felinos só apresenta diabetes quando as concentrações de glucose sérica excedem a capacidade de reabsorção renal (aproximadamente 15mmol/l - 270mg/dl) uma vez que, habitualmente, é apenas nesta fase da doença que os sintomas se tornam visíveis. A glicosúria, por si só,

não é suficiente para diagnosticar diabetes, tendo em conta que também é observável em caso de alterações renais, stress e administração de determinados fármacos. A hiperglicemia induzida pelo stress pode ser difícil de diferenciar da hiperglicemia diabética. O aumento da glicemia por acção do stress é, frequentemente, ligeiro a moderado, embora possam ocorrer concentrações séricas de glucose superiores a 15mmol/l - 270mg/dl. Nesta última situação, também pode estar presente glicosúria. A hiperglicemia por stress pode ser diagnosticada através de medições repetidas da glucose sérica e demonstração de níveis de glicemia normais. No entanto, alguns gatos encontram-se permanentemente sob stress quando estão hospitalizados, pelo que os níveis de glucose permanecem elevados.

A medição da fructosamina sérica representa um meio de diagnóstico alternativo. A concentração de fructosamina reflecte os níveis médios de glucose sérica das últimas 1-2 semanas. Os intervalos de referência variam ligeiramente entre laboratórios mas, em geral, rondam os 200-360 μ mol/l. Na grande maioria dos felinos recentemente diagnosticados com diabetes, os níveis de fructosamina são superiores a 400 μ mol/l podendo ascender a 1500 μ mol/l. Uma vez que a fructosamina não é afectada por aumentos da glicemia a curto prazo, as concentrações são habitualmente normais em gatos com hiperglicemia de stress (5). No entanto, a fructosamina pode apresentar valores normais em gatos com aparecimento muito recente de diabetes e em felinos com hipertiroidismo ou hipoproteinemia concomitantes.

Qualquer doença concomitante pode exacerbar a resistência à insulina e prejudicar o sucesso do tratamento. Por conseguinte, devem ser realizados os seguintes exames, como rotina: hemograma, painel bioquímico sérico, análise de urina e urocultura. As potenciais alterações hematológicas e bioquímicas incluem: anemia ligeira e leucograma de stress, hipercolesterolemia e FAS/ALT aumentadas. Na maioria dos gatos, a densidade urinária específica é superior a 1.020, podendo ser observados, esporadicamente, corpos cetónicos, mesmo em casos não complicados. A proteinúria está presente em aproximadamente 50% dos casos, sendo habitualmente ligeira a moderada, com um rácio urinário proteína/creatinina inferior a 2.0. Em alguns casos, existe infecção bacteriana do tracto urinário pelo que deve ser sempre efectuada uma urocultura. Consoante os resultados poderão revelar-se indicados outros procedimentos de diagnóstico (i.e. radiografias, ecocardiografias ou

ecografias abdominais).

A pancreatite está frequentemente associada à diabetes, mas a causa e o efeito permanecem desconhecidos. O diagnóstico é complexo, uma vez que os sinais clínicos são muitas vezes vagos e inespecíficos e a amilase sérica e os níveis de lipase representam pouca utilidade para o diagnóstico (6). A medição da concentração de insulina plasmática não é útil para identificar o tipo de diabetes, nem para estimar se a função residual das células β é suficiente para uma possível remissão. Nos casos com suspeita de HAC ou hipersomatotropismo, os procedimentos específicos de diagnóstico devem ser adiados até estabilização através da insulino-terapia.

Tratamento

O objectivo do tratamento consiste em eliminar os sintomas, prevenir complicações a curto prazo (ex. hipoglicemia, cetoacidose) e, assim, permitir uma boa qualidade de vida. Contrariamente ao observado para a espécie canina, as hipóteses de remissão da doença em gatos diabéticos, com o tratamento adequado, são bastante elevadas. Esta é definida através da normalização dos níveis sanguíneos de glucose e fructosamina e da resolução dos sinais clínicos e da glicosúria, sem necessidade de recurso a terapêutica anti-diabética. Pode ocorrer em cerca de 50% dos gatos, habitualmente, durante os 3 primeiros meses de tratamento. Um bom controlo glicémico inverte o efeito da glicotoxicidade. Se o tratamento for iniciado logo após o diagnóstico, as hipóteses de remissão aumentam. Um bom controlo dos sinais clínicos é possível se as concentrações de glucose sérica se mantiverem entre 5 e 15mmol/l - 90-270mg/dl ao longo de todo o dia. Para alguns donos pode revelar-se difícil o tratamento dos seus gatos. Por isso, é essencial fornecer informações



Figura 3.

Gato com postura plantígrada devido a neuropatia diabética.

©Clinic of small animal internal medicine, Zurich.

Tabela 1.

Protocolo para manejo de gatos com diabetes *mellitus* utilizado na Clínica de Medicina Interna de Pequenos Animais da Universidade de Zurique.

Apresentação inicial

- Diagnóstico da diabetes *mellitus* (hiperglicemia, glicosúria, fructosamina aumentada)
- Avaliação laboratorial de rotina (hemograma, bioquímica sérica, análise de urina e urocultura)
- Radiografia, ecografia abdominal, fPLI se indicado
- Remoção de fármacos diabetogénicos
- Administração de insulina de acção intermédia/prolongada (1-2U/gato BID, consoante o peso corporal, a gravidade dos sinais clínicos e o grau de hiperglicemia)
- Tratamento dos problemas concomitantes (ex. infecção do tracto urinário, estomatite)
- Prescrição do manejo nutricional: dieta rica em proteínas e pobre em hidratos de carbono (certifique-se que nenhuma outra doença tem precedência sobre a diabetes *mellitus*) numa dosagem de 45-60kcal/kg/dia. Em caso de sobrecarga ponderal tentar obter uma perda de peso de 1-2% por semana
- Instrução do dono (no mínimo durante 1h) e fornecimento de indicações por escrito

Reavaliação 1 semana após o diagnóstico

- Administração de insulina e alimento em casa. De seguida, levar o animal à clínica, logo que possível
- Anamnese, exame físico, peso corporal
- Medição da glicemia com intervalos de 1 a 2h ao longo do dia, assim como doseamento de fructosamina.
- Ajuste da dosagem de insulina se necessário: 0,5-1,0U/injecção. Em caso de efeito de Somogyi ou de hipoglicemia declarada, redução da dosagem, no mínimo, em 50%

Reavaliação 3 semanas após o diagnóstico

- Repetição de todos os procedimentos efectuados na 1ª reavaliação
- Introdução da monitorização em casa e instrução do dono sobre todos os aspectos técnicos relevantes (necessários, pelo menos, 30 minutos)
- O dono deve medir a glicemia em jejum 2x/semana e elaborar uma curva de glicemia uma vez por mês

Reavaliação 6-8 semanas após o diagnóstico

- Repetição de todos os procedimentos efectuados na 1ª reavaliação
- A curva de glicemia poderá não ser necessária se o animal estiver clinicamente estável. Glucose sérica medida na proximidade da administração de insulina: 10-15mmol/l - 180-270mg/dl e fructosamina 350-450µmol/l
- Avaliação da técnica utilizada pelo dono, em caso de monitorização em casa. Pesquisa da presença de doença concomitante se existirem sinais clínicos típicos

Reavaliação 10-12 semanas após o diagnóstico e, posteriormente, de 4 em 4 meses

- Repetição de todos os procedimentos efectuados 6-8 semanas após o diagnóstico

Objectivos do tratamento

- Sinais clínicos: resolução da poliúria/polidipsia e polifagia, peso corporal normal
- Concentração de glucose sérica: Idealmente entre 15mmol/l - 270mg/dl (antes da administração de insulina) e 5mmol/l - 90mg/dl (nadir)
- Concentração de fructosamina: Idealmente entre 350-450µmol/l (nota: a concentração de fructosamina é a variável menos importante para a avaliação do controlo metabólico)

detalhadas sobre todos os aspectos técnicos relevantes da doença e assegurar um suporte veterinário rápido e imediato sempre que necessário. O tratamento deve respeitar um protocolo rigoroso e compreensível (*Tabela 1*). As instruções apresentadas por escrito são sempre uma mais-valia.

Agentes hipoglicemiantes orais

Uma vez que 80% dos gatos sofre de diabetes Tipo 2,

em teoria, estes fármacos poderão ser utilizados. Actualmente, estão disponíveis 7 classes distintas de hipoglicemiantes orais, no entanto, com excepção das sulfonilureias, ou não foram investigadas ou apenas demonstraram uma eficácia limitada no gato. As sulfonilureias, das quais a glipizida é o fármaco utilizado com maior frequência em felinos, estimulam a secreção de insulina, sendo necessária alguma função das células β para verificar a eficácia do medicamento. A

glipizida só deve ser usada em animais diabéticos com boa condição corporal, sem cetoadicose e sintomatologia moderada. A dose inicial preconizada é de 2,5mg/gato BID, aumentando para 5mg/gato BID após 2 semanas caso não se observem efeitos adversos e a hiperglicemia se mantiver. O sucesso do tratamento é de cerca de 30% podendo o fármaco afectar negativamente os ilhéus e conduzir a uma perda progressiva das células β remanescentes. Uma vez que a glipizida não proporciona qualquer vantagem médica comparativamente à insulina, só deverá ser utilizada nos casos em que o dono não consiga administrar a insulina.

Insulinoterapia

A administração de insulina e o manejo dietético constituem os pontos-chave do tratamento do gato diabético. Em felinos com diabetes não complicada as insulinas de primeira escolha são os compostos de acção intermédia. A disponibilidade das preparações pode variar, mas a insulina lente de origem suína está autorizada em diversos países para utilização em felinos. Para alguns gatos, o tempo de acção deste tipo de insulina é inferior a 12 horas e, de facto, o problema da acção curta é bem reconhecido nesta espécie animal e aplica-se não só à insulina lente como também a diversos outros tipos de insulina. Um problema adicional é a inconsistência da absorção de insulina, o que vai provocar concentrações irregulares de glucose sérica. Na diabetes humana existe o mesmo problema que esteve na origem do recente desenvolvimento de insulinas análogas. Actualmente, o composto utilizado com maior frequência é uma substância conhecida como glargina. Este fármaco tem adquirido bastante popularidade entre os donos de gatos diabéticos: possui um tempo de acção mais prolongado do que as insulinas lente, se bem que habitualmente inferior a 24h, e revela melhor controlo glicémico quando administrado BID em vez de SID. A glargina pode constituir uma alternativa adequada em felinos nos quais a insulina lente tenha uma acção demasiado curta para permitir o controlo metabólico. Para além disso tem sido observada uma taxa de remissão superior em gatos tratados com glargina do que com outros tipos de insulina (7). No entanto, o número de casos publicados é ainda reduzido, não sendo possível uma conclusão definitiva.

A autora prefere iniciar o tratamento com insulina lente ou glargina. A insulina protamina-zinco (PZI) também pode ser uma boa primeira escolha (8), no entanto esta preparação é difícil de obter em muitos países. A frequência de administração deve ser sempre BID. Dose inicial em gatos com peso inferior a 4kg: 1U/gato BID; em

gatos com mais de 4kg, habitualmente é 1,5-2,0U/gato BID. Em felinos que apresentem, na altura do diagnóstico, uma concentração de glucose sérica inferior a 20mmol/l - 360mg/dl não se deverá administrar mais de 1U/gato BID, independentemente do peso corporal.

Numa fase inicial poderá ser necessário internar o gato durante 1-2 dias para completar o estudo do caso. Durante este período, a concentração sérica de glucose deve ser avaliada 3-4 vezes por dia, reduzindo-se a dosagem de insulina caso seja detectada hipoglicemia (<5mmol/l - 90mg/dl). Se a glucose sérica permanecer elevada, a dose não deve ser ajustada imediatamente, uma vez que a acção total da insulina pode demorar alguns dias a estabelecer-se (equilíbrio). Os ajustes na dosagem são efectuados em avaliações subsequentes. Os exames iniciais e a primeira fase de tratamento também podem ser realizados em ambulatório. A altura em que o Médico Veterinário explica ao dono os aspectos técnicos do tratamento do gato diabético, é um dos períodos mais importantes. O proprietário deverá misturar correctamente a insulina (rodando o frasco com cuidado, mas sem o agitar. Nota: a glargina é uma solução transparente que não requer o procedimento de mistura), encher a seringa sem bolhas de ar e administrar a insulina no espaço subcutâneo da parede torácica lateral. O dono deve compreender os potenciais riscos (ex. dor, hemorragia, injeção na pelagem), saber lidar com eles e perceber quando deve consultar o hospital (sinais de hipoglicemia, recorrência de PU/PD, sintomas de cetoadicose diabética). Deverá ser aconselhado a não aquecer nem congelar a insulina e, embora esta não seja inactivada à temperatura ambiente, deve ser conservada no frigorífico. De acordo com a experiência da autora, a insulina mantém a actividade durante vários meses, desde que correctamente manuseada, só sendo necessário substituir o frasco em caso de agravamento inexplicável do controlo glicémico. De igual modo, o dono deverá perceber as diferenças entre insulinas U-40 e U-100/ml e que é imprescindível usar agulhas com o tamanho adequado. São de evitar seringas não compatíveis em virtude do elevado risco de confusão.

Manejo alimentar

O gato é um carnívoro estrito, o que o distingue claramente do cão que é omnívoro. A alimentação natural dos felídeos selvagens (ex. ratos e pássaros) contém um teor de hidratos de carbono inferior a 10% da matéria seca. Isto é diferente de alguns alimentos comerciais para gatos que possuem uma elevada percentagem de hidratos de carbono. Vários estudos

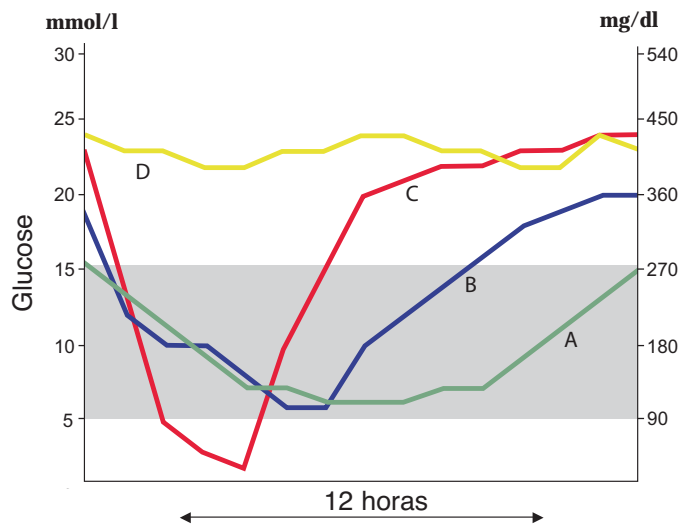


Figura 4.

Exemplos de curvas de glicemia produzidas durante 12h em gatos tratados com uma insulina de acção intermédia BID:
Zona cinzenta: Intervalo alvo da concentração de glicose sérica.
A: Curva ideal.
B: Curta duração do efeito da insulina.
C: Fenómeno de Somogyi com contra-regulação após rápida diminuição da glicose sérica.
D: Fraca resposta devido a problemas técnicos, fase contra-reguladora do fenómeno de Somogyi, insulino-resistência ou fraca absorção.

indicam que uma dieta pobre em hidratos de carbono e rica em proteínas permite um melhor controlo clínico e taxas de remissão diabética mais elevadas (9, 10). Estes achados estão em conformidade com as *guidelines* da AAHA para a diabetes mellitus (11), que recomenda uma alimentação com um teor proteico elevado (>45% proteína/energia metabolizável) e níveis reduzidos de hidratos de carbono. Os alimentos húmidos podem revelar-se vantajosos em relação aos alimentos secos, devido aos baixos teores de hidratos de carbono e densidade calórica reduzida. Também permitem um melhor controlo das dosagens e favorecem a ingestão adicional de água (11). Tendo em conta que a resistência à insulina induzida pela obesidade é quase totalmente reversível e que mesmo uma ligeira a moderada perda de peso melhora o controlo metabólico, a redução de peso deve ser encorajada em felinos com sobrecarga ponderal (aproximadamente 1% por semana). No entanto, o Médico Veterinário deverá avaliar sempre o teor nutricional da dieta em termos calóricos (g/1000kcal), uma vez que nem todos os alimentos húmidos apresentam um baixo teor de hidratos de carbono, assim como nem todas as dietas secas contêm um teor elevado. Além disso, alguns alimentos ricos em proteínas e com um baixo teor de hidratos de carbono apresentam uma densidade energética elevada, o que pode ser contraproducente para um bom controlo do

peso. Um estudo recente (12) constatou que a **inactividade física** e o modo de vida exclusivamente interior podem constituir factores de risco independentes para o desenvolvimento da diabetes no gato. O horário das refeições relativamente à administração da insulina não parece ser relevante; a qualidade do controlo metabólico em gatos cuja refeição se realiza em simultâneo com a injeção de insulina, não difere dos felinos alimentados 45 minutos após a administração do fármaco (13).

As reavaliações são essenciais no maneo a longo prazo. No gato, o acompanhamento próximo é de particular importância durante os primeiros meses, em virtude da possibilidade de remissão diabética. Se este facto passar despercebido e a administração de insulina for continuada, pode provocar hipoglicemia grave. A maioria dos gatos entra em remissão durante os primeiros 3 meses de terapêutica, no entanto também são possíveis remissões após um ano ou mais tempo.

Maneio a longo prazo

As reavaliações são inicialmente agendadas com intervalos curtos (**Tabela 1**) e incluem a apreciação das observações do dono relativamente aos sinais clínicos, avaliação do peso corporal e determinação dos níveis séricos de glicose e fructosamina. As concentrações de fructosamina aumentam quando o controlo glicémico piora e diminuem face à melhoria do controlo glicémico. Uma vez que mesmo os felinos diabéticos bem controlados são ligeira a moderadamente hiperglicémicos durante o dia, a fructosamina nunca apresentará valores totalmente normais durante o tratamento. Em contraste, um doseamento normal de fructosamina (especialmente na metade inferior do intervalo de referência) deve suscitar preocupação quanto aos períodos prolongados de hipoglicemia, *i.e.* devido à remissão diabética. Os níveis de fructosamina entre 350-450 μ mol/l habitualmente indiciam um bom controlo, os níveis entre 450-550 μ mol/l controlo moderado e superiores a 550-600 μ mol/l um fraco controlo metabólico. Em geral, as medições individuais de glicose, por si só, não são suficientes para avaliar o controlo metabólico, recomendando-se a elaboração de curvas de glicemia, que permitem determinar a glicose sérica de 2 em 2 horas, durante aproximadamente 12h. Normalmente, a insulina e os alimentos são administrados em casa realizando-se a curva de glicemia (em casa ou no hospital) assim que possível. Os parâmetros mais importantes a avaliar através da curva de glicemia são a concentração mais baixa de glicose (nadir) e a duração da acção (**Figura 4**).

- A concentração mais baixa de glicose deve situar-se

**Figura 5.**

Recolha de uma amostra de sangue do pavilhão auricular, através de um dispositivo de utilização humana.

**Figura 6.**

Medição da glucose através de um aparelho portátil de medição da glucose sérica previamente validado para utilização em gatos.

entre 5 e 8mmol/l - 90/144mg/dl. Um nadir inferior pode ser observado em casos de sobredosagem de insulina, sobreposição excessiva dos tempos de acção da insulina, ausência de ingestão alimentar e exercício físico intenso. Se a concentração for superior a 9mmol/l deverão ser considerados os seguintes factores: subdosagem de insulina, stress, fase contra-reguladora do fenómeno de Somogyi e problemas técnicos. Se o animal estiver a ser tratado com doses elevadas de insulina, a resistência à insulina deve ser tida em conta. É muito importante identificar a causa exacta, uma vez que as decisões do tratamento variam em função da causa.

- A duração da acção é definida como o tempo que decorre entre a administração da insulina até a glicemia voltar a exceder os 12-15mmol/l - 216-270mg/dl depois de ocorrer o nadir. Se a duração da acção for inferior a 8-10h, os animais evidenciam habitualmente sinais clínicos de diabetes. Se for superior a 14h, o risco de desenvolvimento de hipoglicemia ou o fenómeno de Somogyi aumenta. A duração da acção pode melhorar através do manejo alimentar, mas caso esta medida não seja bem sucedida, está indicada a transição para uma insulina com um modo de acção diferente.

A hiperglicemia de stress pode dificultar a interpretação da curva de glicemia. Este problema pode ser ultrapassado se a curva de glicemia for efectuada pelo dono em casa (**Figuras 5 e 6**). Os donos são familiarizados com este procedimento aproximadamente 3 semanas após o início da terapêutica, com a determinação da glicemia em jejum duas vezes por semana (para praticarem a recolha de amostras, bem como a detecção de hipoglicemia) e realizando uma curva de glicemia, pelo menos, uma vez por mês. Muitos proprietários conseguem e estão dispostos a efectuar a

monitorização em casa a longo prazo. Num inquérito recente todos os donos referiram que este procedimento tinha aumentado a sua auto-confiança quanto à respectiva capacidade de lidar com a doença dos seus animais de companhia (14). Note-se que também se regista alguma variabilidade nas curvas de glicemia efectuadas em casa e, por isso, uma única curva pode ser enganadora. Em casos complicados, é aconselhável realizar mais do que uma curva antes de tomar qualquer decisão de tratamento (15, 16).

❖ Dificuldades associadas ao controlo da diabetes

É possível estabilizar adequadamente a maioria dos gatos no decurso dos três primeiros meses de tratamento. Contudo, é normal que, após esta fase, sejam necessários ajustes, por exemplo, devido a perda adicional de células β ou a uma alteração na sensibilidade à insulina devido a doença concomitante. Se os sinais clínicos persistirem, não obstante o tratamento, recomenda-se uma abordagem gradual do problema.

1. Certifique-se que os exames complementares e o tratamento anterior foram efectuados de acordo com o protocolo. Aumente a dose de insulina com intervalos de 5 a 7 dias até que o gato receba uma dose de 1,0-1,5U/kg BID (insulina lente).
2. Verifique se a insulina utilizada se encontra fora de prazo, foi agitada, diluída, congelada ou aquecida e se as seringas são adequadas. Verifique o método de mistura/preparação e administração da insulina utilizados pelo dono e reveja o regime alimentar. Esta parte do protocolo de resolução de problemas é muitas vezes omitida, mas os erros técnicos são frequentemente a causa de um mau controlo da diabetes.
3. Efectue curvas de glicemia para identificar qualquer



©Clinic of small animal internal medicine, Zurich.

Figura 7.

Gato com diabetes mellitus e acromegalia. O prognatismo inferior constitui um sinal típico de acromegalia.

fenómeno de Somogyi ou duração de acção curta da insulina. A monitorização em casa deve ser considerada, de modo a permitir uma recolha frequente de amostras sem o stress da visita ao hospital.

4. Caso não se identifique qualquer problema, dever-se-á realizar uma pesquisa de patologias passíveis de provocar insulino-resistência. Em princípio, qualquer outra doença concomitante (i.e. inflamatória, infecciosa, neoplásica) pode ser responsável pela resistência à insulina. As patologias mais relevantes são: pancreatite, neoplasia pancreática, hipercortiso-

lismo, hipersomatotropismo, infecção da cavidade oral ou do tracto urinário, doença renal crónica ou obesidade.

O hipercortisolismo e o hipersomatotropismo (**Figura 7**) podem provocar uma resistência à insulina grave. Os sinais clínicos podem ser ligeiros a moderados, não se suspeitando da existência da doença concomitante até se tornar evidente a dificuldade de controlar a diabetes.

❖ Conclusão

Na maioria dos felinos, o diagnóstico imediato da diabetes deve permitir um tratamento satisfatório. No entanto, a avaliação inicial não deve apenas esclarecer o grau de gravidade da doença (ex. cetoacidose), mas também pesquisar doenças concomitantes ou outros factores predisponentes (i.e. obesidade, fármacos diabetogénicos). O tratamento deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico, podendo a maioria dos gatos ser correctamente estabilizada nos 3 primeiros meses de tratamento. A remissão pode ocorrer em cerca de 50% dos gatos. As reavaliações periódicas são essenciais e devem incluir a determinação dos sinais clínicos e do peso corporal, a elaboração de uma curva de glicemia e a medição da fructosamina. Se os sinais clínicos persistirem apesar da terapêutica, é aconselhável realizar exames complementares. ☺

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCann TM, Simpson KE, Shaw DJ, et al. Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 289-99.
2. Lederer R, Rand JS, Jonsson NN, et al. Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. *Vet J* 2009; 179: 254-8.
3. Zini E, Osto M, Franchini M, et al. Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat. *Diabetologia* 2009; 52: 336-46.
4. Reusch C. Feline Diabetes Mellitus. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7th ed, Vol. 2. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier 2010; 1796-1816.
5. Reusch CE, Liehs MR, Hoyer M, et al. Fructosamine. A new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 177-82.
6. Forman MA, Marks SL, De Cock HE, et al. Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 807-15.
7. Marshall RD, Rand JS, Morton JM. Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycaemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 683-91.
8. Nelson RW, Henley K, Cole C. Field safety and efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for treatment of diabetes mellitus in cats. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 787-93.
9. Frank G, Anderson W, Pazak H, et al. Use of a high-protein diet in the management of feline diabetes mellitus. *Vet Ther* 2001; 2: 238-46.
10. Bennett N, Greco DS, Peterson ME, et al. Comparison of a low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. *J Feline Med Surg* 2006; 8: 73-84.
11. Rucinsky R, Cook A, Haley S, et al. AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *JAAHA* 2010; 46: 215-224.
12. Slingerland LI, Fazilova VV, Plantinga EA, et al. Indoor confinement and physical inactivity rather than the proportion of dry food are risk factors in the development of feline type 2 diabetes mellitus. *Vet J* 2009; 179: 247-53.
13. Alt M. The effect of feeding time on the quality of metabolic control, day-to-day variability of blood glucose curves and evaluation of IGF-1 levels in cats with diabetes mellitus. Inaugural-Dissertation. Zürich: Klinik für Kleintiermedizin, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich, 2006; 3-43.
14. Kley S, Casella M, Reusch CE. Evaluation of long-term home monitoring of blood glucose concentrations in cats with diabetes mellitus: 26 cases (1999-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 261-6.
15. Reusch CE, Kley S, Casella M. Home monitoring of the diabetic cat. *J Feline Med Surg* 2006; 8: 119-27.
16. Zini E, Moretti S, Tschuor F, et al. Evaluation of a new portable glucose meter designed for the use in cats. *SAT* 2009; 151: 448-451.

Epidemiologia da diabetes *mellitus* felina



Elizabeth Lund,
DVM, MPH, PhD
Banfield, Hospital Veterinário,
Portland, Oregon, EUA

A Dr.^a Lund ingressou na Banfield, em 2006, na qualidade de Directora Sénior de Investigação da Equipa de Investigação e Conhecimento Aplicado. Como epidemiologista, a experiência profissional da Dr.^a Lund ao longo dos últimos 22 anos incluiu investigação académica, industrial e de saúde pública. Para além da licenciatura em Medicina Veterinária, possui um Mestrado em Saúde Pública e um Doutoramento em Epidemiologia/Informática.

Nota do Editor

É com todo o prazer que continuamos a apresentar uma característica da Veterinary FOCUS: a utilização da informação proveniente da base de dados dos Hospitais Veterinários Banfield. Os extensos registos criados pelos Médicos Veterinários de Banfield podem ser analisados para avaliar uma grande variedade de factores inerentes às populações de animais de companhia. No presente artigo apresentamos uma breve descrição da epidemiologia dos gatos diabéticos, bem como alguns indicadores típicos da patologia.



O manejo da diabetes *mellitus*, uma endocrinopatia comum no gato, pode revelar-se bastante complexo. No entanto, o diagnóstico e tratamento precoce desta patologia permitem realizá-lo de modo ideal. Conhecendo a epidemiologia da doença, o Médico Veterinário consegue identificar com maior facilidade os animais de companhia em risco e comunicar essa informação aos seus clientes. Este artigo incide sobre a epidemiologia da diabetes na população felina observada nos Hospitais Veterinários Banfield, através de dados provenientes do sistema de registos informáticos PetWare.

❖ Métodos

Nos EUA, a prevalência estimada, por ano e região, foi

calculada a partir do número de gatos apresentados à consulta com diagnóstico de diabetes *mellitus* (DM) ou cetoacidose diabética (CAD), dividido pelo número total de pacientes felinos examinados por ano ou região. Para a análise descritiva (idade, sexo, raça), foi seleccionado o ano de 2008; os casos de diabetes felina foram identificados com base no diagnóstico inicial de DM ou CAD, bem como nos resultados positivos de glicosúria.

Para identificação dos factores que aumentam o risco de diabetes, a idade foi monitorizada como uma potencial variável de confusão através da selecção de grupos controlo com a mesma faixa etária, recorrendo a felinos sem diagnóstico de DM, CAD ou

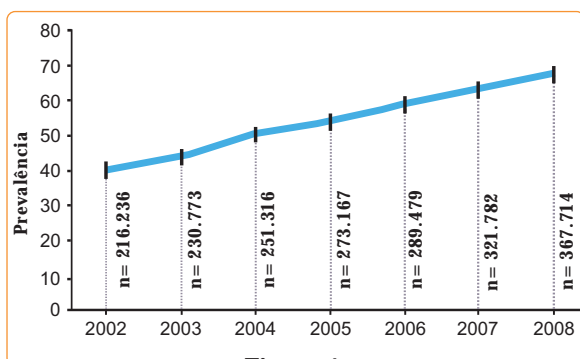


Figura 1.

Prevalência anual (por 10.000 gatos) da diabetes *mellitus* felina e da cetoacidose diabética.

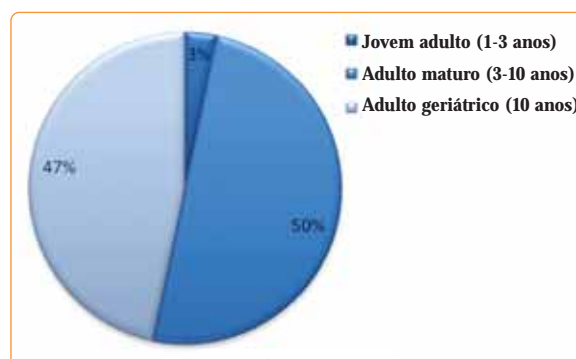


Figura 2.

Diabetes *mellitus* felina por faixa etária.

Tabela 1.

Prevalência da diabetes mellitus e da cetoacidose diabética – distribuição por sexo (2008).

Sexo	Gatos com diabetes (n = 604)	Gatos sem diabetes (n = 604)
Macho esterilizado	60,8%	48,7%
Fêmea esterilizada	35,9%	47,2%
Macho	1,6%	1,7%
Fêmea	1,7%	2,4%

glicosúria positiva. Foram seleccionadas as seguintes faixas etárias: < 1 ano, 1 a 3 anos, 3 a 10 anos e > 10 anos. Procedeu-se, igualmente, à avaliação da idade e peso médios. Foi utilizado um software estatístico para estimar as frequências e as proporções (1).

Resultados

A prevalência da diabetes aumentou de 40,3 para 67,8 por 10.000 gatos, entre 2002 e 2008 (**Figura 1**), observando-se uma variação regional, desde um valor reduzido a noroeste do país (63,5 por 10.000) até um valor elevado na região centro-sul (68,9 por 10.000). Em 2008, foi identificado um total de 604 gatos diabéticos, 95% dos quais diagnosticados com DM e 5% com CAD. A idade média (apresentada na **Figura 2**) era de 10,1 anos e o peso médio de 5,6 kg. A idade média da população controlo era de 10 anos com um peso médio de 4,95 kg. Os gatos machos esterilizados encontravam-se sobre-representados no grupo comparativamente aos gatos controlo da mesma faixa etária (**Tabela 1**). As raças com maior prevalência de diabetes mellitus, em comparação com a população geral, são o Maine Coon, o Doméstico de Pêlo Comprido, o Azul da Rússia, o Siamês e o Doméstico de Pêlo Curto (**Tabela 2**).

Discussão

Foi observado um aumento linear, de cerca de 70%, na prevalência da diabetes na população felina de Banfield, entre 2002 e 2008. De acordo com a análise,

Tabela 2.

Prevalência da diabetes mellitus e da cetoacidose diabética nas raças felinas comuns seleccionadas (2008).

Raça	Contagem da população em 2008	Prevalência por 10.000
Maine Coon	4.760	123,9
Doméstico de Pêlo Comprido	36.105	82,8
Azul da Rússia	1.635	73,4
Siamês	14.027	72,7
Doméstico de Pêlo Curto	238.577	67,0
Doméstico de Pêlo Médio	47.633	63,0
Himalaia	4.268	60,9
Persa	6.411	42,1
Ragdoll	2.012	29,8
Bengal	1.849	21,6

os gatos com diabetes mellitus são geriátricos (10 anos ou mais), mais pesados e provavelmente machos esterilizados, com particular predominância de determinadas raças. As características da população aqui descritas são consistentes com os dados anteriormente publicados (2, 3). O aumento da prevalência da diabetes ao longo do tempo foi igualmente relatado num estudo sobre a população felina observada em Hospitais Veterinários Universitários (2). No entanto, as taxas analisadas são inferiores às relatadas na população de referência. Esta situação não é surpreendente, uma vez que existe maior probabilidade dos gatos diabéticos serem encaminhados para uma consulta de referência nos Hospitais Universitários, tanto para diagnóstico da doença como para o seu manejo. O aumento da taxa de prevalência na população felina de Banfield, ao longo dos últimos anos, pode reflectir o envelhecimento da população de animais de companhia à medida que a rede Banfield foi crescendo, o aumento da longevidade dos gatos com diabetes, a melhoria da condição corporal dos felinos em geral e/ou o maior reconhecimento da doença por parte dos clínicos. ☺

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SAS. Version 9.1.3 Copyright (c) 2002-2003 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.
2. Prah A, Guptill L, Glickman NW, et al. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cast presented to veterinary teaching hospitals. *J Feline Med Surg* 2007; 9(5): 351-8.
3. Panciera DL, Thomas CB, Eicker SW, et al. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197(11): 1504-8.

A doença de Addison no cão



Catharine Scott-Moncrieff

MA, Vet MB, MS, Dipl. ACVIM, DSAM, Dipl. ECVIM

Dep. Ciências Clínicas Veterinárias, Escola de Medicina Veterinária da Universidade de Purdue, IN, EUA

A Dr.^a Scott-Moncrieff concluiu a Licenciatura e Mestrado em Medicina Veterinária na Universidade de Cambridge, em 1985. Completou um internato em Medicina e Cirurgia de Pequenos Animais na Universidade de Saskatchewan (Canadá) e, mais tarde, uma residência e o Mestrado em Medicina Interna pela Universidade Purdue. Em 1989, ingressou no corpo docente da Faculdade Veterinária da Universidade Purdue, onde actualmente exerce as funções de Professora de Medicina Interna de Pequenos Animais e Directora dos Programas Internacionais.

Introdução

A doença de Addison, ou hipoadrenocorticism, deve-se a uma deficiência na secreção de corticosteróides pelas glândulas adrenais. Nos cães, a causa mais comum é a insuficiência adrenal primária, que habitualmente provoca uma deficiência tanto ao nível dos glicocorticóides (principalmente cortisol) como dos mineralocorticóides (sobretudo aldosterona). Uma causa mais rara de hipoadrenocorticism é a disfunção da hipófise, que resulta numa secreção de ACTH diminuída ou inexistente e em insuficiência adrenal secundária.

PONTOS-CHAVE

- A doença de Addison pode apresentar sinais clínicos extremamente vagos e inespecíficos, conseguindo mimetizar uma grande diversidade de patologias.
- O diagnóstico e tratamento rápidos dos cães afectados são fundamentais.
- O teste de estimulação com ACTH é o exame de eleição para o diagnóstico da doença de Addison.
- Com diagnóstico e tratamento adequados, os animais afectados podem ter uma boa qualidade de vida e uma esperança de vida normal.

O que é necessário saber sobre a fisiologia adrenal?

De modo a diagnosticar e tratar adequadamente os pacientes com doença de Addison, é importante compreender a fisiologia adrenal. (*Figura 1*). O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal regula a síntese e a secreção de cortisol pelas glândulas adrenais. A síntese e secreção de aldosterona são reguladas pelo eixo renina-angiotensina, pela concentração plasmática de potássio e, em menor escala, pela concentração plasmática de sódio e de ACTH. Os corticosteróides têm uma grande variedade de acções, o que os torna essenciais para a sobrevivência. Os glicocorticóides estimulam a gliconeogénese e a glicogénese hepáticas, melhoram o catabolismo de proteínas e gorduras, desempenham uma acção importante na manutenção da pressão sanguínea e ajudam a combater os efeitos do stress. Os mineralocorticóides aumentam a absorção de sódio e a secreção de potássio nos rins, glândulas sudoríparas, glândulas salivares, células epiteliais intestinais, sendo fundamentais para a manutenção do sódio.

Quais são as causas mais comuns da doença de Addison?

Pensa-se que a maioria dos casos de doença de Addison na espécie canina seja resultante de destruição imuno-mediada. Este é um dado importante porque significa que com diagnóstico e tratamento adequados, os animais afectados podem ter uma boa qualidade de vida e uma esperança de vida normal. Outras causas mais invulgares da destruição das glândulas adrenais incluem infecção fúngica, enfarte hemorrágico, amiloidose, necrose e neoplasia. A suspensão demasiado rápida da administração de glicocorticóides exógenos constitui a causa mais comum de hipoadrenocorticism secundário. O hipoadrenocorticism secundário espontâneo é raro, sendo provocado por deficiência idiopática de ACTH ou por lesões destrutivas no hipotálamo ou hipófise.

Que raças caninas afecta com maior frequência?

A doença de Addison é transmitida por um gene autossómico recessivo no Caniche médio, no Cão de

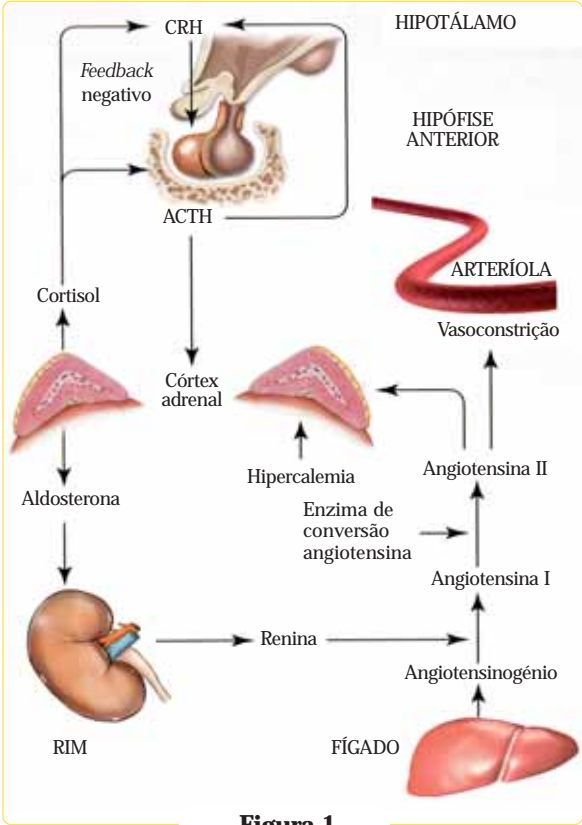


Figura 1.
Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Tabela 1.	
Indicadores da doença de Addison canina	
Historial	Exame físico
Anorexia	Fraca condição corporal
Vômito/diarreia	Letargia, debilidade
Letargia/debilidade	Desidratação
Tremores/arrepios	Dor abdominal
Poliúria/polidipsia	Bradycardia
Dor abdominal	Pulso fraco
Convulsões (hipoglicêmicas)	Hipotermia
Hemorragia gastrointestinal	Tempo de repleção capilar diminuído
Choque hipovolêmico	Choque hipovolêmico
Espasmos musculares episódicos	Melena ou hematoquêzia

Água Português e no Nova Scotia Duck Tolling Retriever, sendo igualmente uma doença hereditária no Bearded Collie (1-4), embora também se observe predisposição noutras raças (5). Na população canina em geral,

aproximadamente 70% dos animais afectados são fêmeas; no entanto, no Cão de Água Português, no Caniche médio e no Bearded Collie, atinge de igual forma machos e fêmeas. A doença de Addison é habitualmente diagnosticada em cães jovens ou de meia-idade (idade média: 4 anos), mas pode ser detectada em animais muito jovens com apenas 4 meses e em animais bastante idosos, por exemplo 14 anos (6).

Quais são os sinais clínicos mais comuns?

Os sinais clínicos em cães com doença de Addison são extremamente vagos e inespecíficos (6-8). O Médico Veterinário deve suspeitar seriamente de qualquer cão que apresente sinais vagos desta patologia. Os sinais clínicos podem ser agudos ou com aparecimento gradual, podem aumentar ou diminuir de gravidade e, por vezes, são despoletados por um factor de stress. Normalmente os proprietários não conseguem reconhecer há quanto tempo o animal se encontra doente, até o tratamento induzir uma melhoria significativa dos níveis de actividade. Um historial de doença episódica ou desconforto gastrointestinal que melhore com tratamento de suporte deve alertar o clínico para a possibilidade de doença de Addison. A **Tabela 1** refere a ampla variedade de sinais clínicos que podem ser observados. É importante recordar que a maioria dos sinais clínicos pode ser causada apenas pela deficiência de glicocorticóides, embora normalmente se observe choque hipovolêmico e colapso em cães com deficiência glicocorticóide e mineralocorticóide.

Que alterações no perfil hematológico básico constituem um sinal de alerta?

A **Tabela 2** refere as alterações comumente observadas no hemograma, perfil bioquímico e análise de urina de cães com hipoadrenocorticismo. É importante reconhecer que a ampla variedade de alterações observadas pode mimetizar outras doenças, por exemplo: insuficiência hepática, insuficiência renal, insulínoma ou enteropatia com perda de proteínas (9, 10).

Hematologia: a alteração hematológica mais frequente no cão é a ausência de leucograma de stress (aumento dos neutrófilos sem desvio à esquerda, diminuição dos linfócitos e eosinófilos em resultado de stress sistémico), um achado invulgar em presença de doença sistémica.

Anomalias electrolíticas: os achados mais comuns num perfil bioquímico sérico são a hipercalemia e a

hiponatremia. No entanto, 30% dos cães com doença de Addison não manifesta estas anomalias electrolíticas clássicas (3, 11, 12). Designa-se esta apresentação por doença de Addison “atípica” ou “glicocorticóide deficiente” e pode dever-se a hipoadrenocorticismo secundário (deficiência de ACTH), a doenças concomitantes, como hipotireoidismo ou doença gastrointestinal, e à destruição selectiva das zonas secretoras de cortisol (*zona fasciculata* e *reticularis*) do córtex adrenal. Alguns casos que, inicialmente, apenas evidenciam deficiência glicocorticóide, perdem a capacidade de secretar mineralocorticóides alguns meses mais tarde. No entanto, nem todos os casos de Addison com deficiência glicocorticóide evoluem para uma insuficiência adrenocortical total.

Em cães com hipoadrenocorticismo, normalmente o **rácio sódio/potássio** é baixo (< 24), o que aumenta o índice de suspeita de doença de Addison, enquanto se aguarda os resultados definitivos dos testes (13). No entanto, diagnosticar um hipoadrenocorticismo unicamente com base na medição do nível de electrólitos pode não ser fiável, em virtude da existência de uma grande variedade de causas para a hipercalemia e hiponatremia. Por conseguinte, o diagnóstico deverá sempre ser confirmado por um teste de estimulação com ACTH. Em contrapartida, é importante ter em conta que, por vezes, as concentrações electrolíticas (e, consequentemente, o rácio Na:K) são perfeitamente normais em cães com doença de Addison (3, 11, 12). A não consideração do hipoadrenocorticismo como diagnóstico diferencial em pacientes com sinais vagos de doença sistémica pode resultar no estabelecimento do diagnóstico errado, levando à frustração do dono ou, até mesmo, à morte do animal.

Os resultados da imagiologia em cães com doença de Addison revelam microcardia (**Figura 2**), diminuição da artéria pulmonar lobar cranial e da veia cava posterior, assim como microhepatia (14). Também já foi observado megaesófago reversível. A ecografia pode revelar glândulas adrenais pequenas ou indetectáveis (15), mas a detecção de glândulas de dimensões normais não exclui a doença de Addison. De igual forma, a presença de glândulas adrenais pequenas, embora corrobore o diagnóstico de hipoadrenocorticismo, não é suficiente para confirmar a patologia.

Electrocardiografia: em cães com doença de Addison e hipercalemia, podem estar presentes alterações electrocardiográficas. Na hipercalemia ligeira (> 5,5mmol/l)

Tabela 2.
Alterações clínico-patológicas observadas em cães com doença de Addison

Hemograma	% animais afectados
Anemia não regenerativa	27
Eosinofilia	20
Neutrofilia	32
Linfocitose	10
Ausência de leucograma de stress	92
Painel bioquímico	
Hipercalemia	95
Hiponatremia	81
Hipocloremia	42
Hipercalcemia	31
Azotemia	88
Hiperfosfatemia	68
Hipoglicemia	17
Aumento das enzimas hepáticas	30-50
Acidose metabólica	40
Hipoalbuminemia	6-39
Hipocolesterolemia	7
Urina	
Densidade específica < 1,030	60



Figura 2.
Radiografia torácica (vista ventro-dorsal) que revela microcardia num Dogue Alemão de cinco anos, com hipoadrenocorticismo.

©J. Catharine R Scott Moncrieff.



Figura 3.

Electrocardiografia que demonstra as alterações esperadas antes e após o tratamento da hipercalemia.

observa-se um pico na onda T; com aumentos adicionais ($> 6,5\text{mmol/l}$) ocorre um alargamento do complexo QRS, diminuição da amplitude do complexo QRS, aumento da duração da onda P e aumento do intervalo P-R. Se o nível de potássio estiver acima dos $8,5\text{mmol/l}$, pode ocorrer perda total da onda P e fibrilhação ventricular ou assistolia (*Figura 3*).

❖ Que teste endocrinológico deverá ser realizado para confirmar o diagnóstico?

O nível normal de cortisol basal é útil para excluir o diagnóstico de hipoadrenocorticismo. Contudo, um nível baixo não é suficiente para confirmar o diagnóstico, uma vez que alguns cães normais apresentam níveis reduzidos de cortisol basal apesar de uma resposta correcta à administração de ACTH (16).

O teste de estimulação com ACTH (*Figura 4*) deve ser sempre efectuado em pacientes com suspeita de doença de Addison antes de iniciar o tratamento de longa duração. Uma vez iniciado, é impossível confirmar o diagnóstico sem suspender a terapia durante várias semanas. O fármaco de eleição para este teste é a ACTH sintética, administrada na dose de $5\mu\text{g/kg}$ (dose máxima: $250\mu\text{g/cão}$) EV ou IM (17). As amostras sanguíneas para medição do cortisol sérico devem ser recolhidas imediatamente antes e uma hora depois da administração de ACTH. Caso seja clinicamente necessário administrar corticosteróides antes de efectuar o teste de estimulação com ACTH, deverá ser usada dexametasona. Uma dose deste fármaco provoca uma certa diminuição da intensidade, mas não elimina a

resposta à ACTH. Em cães com doença de Addison espontânea, ambas as concentrações de cortisol pré e pós-ACTH devem ser inferiores ao intervalo de referência para o cortisol basal ($28\text{-}56\text{nmol/l}$). De facto, a maioria dos cães apresenta uma concentração pré e pós-cortisol $< 28\text{nmol/l}$. Outros casos de resposta inadequada ou diminuída à estimulação com ACTH incluem administração prévia de glicocorticóides, tratamento com fármacos (ex. mitotano, trilostano ou cetoconazol), perda de potência da ACTH e erros na sua administração.

A concentração de ACTH endógena é útil em cães com doença de Addison e deficiência glicocorticóide confirmada. A medição de uma concentração de ACTH acima do intervalo de referência confirma o diagnóstico de hipoadrenocorticismo primário, enquanto que a detecção de um nível dentro ou abaixo do intervalo de referência é consistente com hipoadrenocorticismo secundário. Os cães com Addison atípica primária podem desenvolver insuficiência adrenal total, habitualmente nos 12 meses seguintes, pelo que se recomenda a monitorização a longo prazo das concentrações de electrólitos.

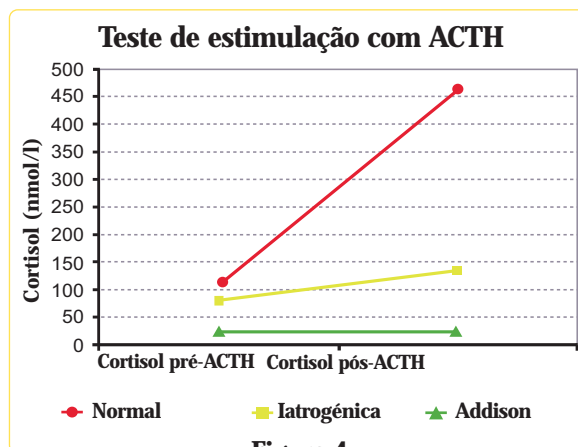
Medição do rácio cortisol/ACTH (RCA) tem sido proposto como um teste de diagnóstico alternativo para o hipoadrenocorticismo primário (18). Neste caso, a concentração de ACTH aumenta face a uma concentração de cortisol inadequadamente reduzida, o que resulta num rácio cortisol/ACTH muito baixo. São necessários estudos adicionais para avaliar o RCA em cães com outras patologias que foram submetidos ao teste para o hipoadrenocorticismo.

❖ Como tratar um cão com suspeita de doença de Addison e como confirmar o diagnóstico?

É fundamental proceder rapidamente ao tratamento de cães com suspeita de doença de Addison, especialmente se existirem anomalias electrolíticas profundas. A hipercalcemia, em particular, pode ser fatal se não for tratada de imediato. Também é muito importante confirmar o diagnóstico de doença de Addison e, simultaneamente, iniciar a terapêutica, porque uma vez iniciada a terapia de substituição com glicocorticóides dificilmente se conseguirá retrospectivamente confirmar o diagnóstico. Embora o tratamento a longo prazo do hipoadrenocorticismo exija a administração de glicocorticóides exógenos e, habitualmente, de mineralocorticóides, uma fluidoterapia agressiva constitui o pilar do tratamento e permite corrigir temporariamente a maioria das alterações electrolíticas fatais.

O **estudo de caso nº 1** apresenta um exemplo do maneio agudo de um cão com suspeita de doença de Addison. O objectivo deve ser tratar as manifestações da doença (ex. choque hipovolémico, hipoglicemia e azotemia) e, simultaneamente, confirmar o diagnóstico. Deve evitar-se a fluidoterapia com soluções hipertónicas em pacientes com hiponatremia grave, porque os aumentos rápidos do sódio sérico podem resultar numa mielinose cerebral. Se for necessária a suplementação imediata de glicocorticóides antes da conclusão do teste de estimulação com ACTH, o fármaco de eleição é a dexametasona (0,25-2,0mg/kg). Caso o tratamento com glicocorticóides possa ser iniciado após a conclusão do teste de estimulação com ACTH, existem outras opções de tratamento: hemisuccinato de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona (2-4mg/kg EV) ou succinato sódico de metilprednisolona (1-2mg/kg EV). Face a uma elevada suspeita clínica de hipoadrenocorticismo, deverá ser considerada a administração de uma dose de um mineralocorticóide injectável, dependendo da resposta inicial do paciente à fluidoterapia e do tempo previsto para os resultados do teste de cortisol estarem disponíveis. Poderá revelar-se necessária uma terapia de emergência para hipercalcemia grave (se o potássio for superior a 6,5mmol/l). Outros tratamentos auxiliares incluem dextrose EV para a hipoglicemia, transfusão de sangue no caso de anemia hemorrágica, suporte coloidal e correcção da acidose metabólica grave (caso o bicarbonato sérico seja inferior a 12mmol/l).

Em cães com sinais menos graves da doença que não



Teste de estimulação com ACTH. As linhas representam: uma resposta normal, uma resposta consistente com doença de Addison e uma resposta consistente com exposição a corticosteróides exógenos.

necessitem de uma fluidoterapia imediata, a medição do cortisol basal pode constituir o teste de diagnóstico inicial. Uma concentração de cortisol superior a 56nmol/l, permite excluir o diagnóstico de hipoadrenocorticismo. Assim, o teste de estimulação com ACTH pode ser efectuado em pacientes com baixas concentrações de cortisol basal.

❖ Qual é a melhor abordagem para o maneio a longo prazo da doença?

Os cães com doença de Addison clássica necessitam de um tratamento com glicocorticóides (ex. prednisona) e mineralocorticóides (ex. fludrocortisona ou pivalato de desoxicorticosterona (DOCP)) durante toda a vida.

Glicocorticóides: o tratamento de manutenção com glicocorticóides orais deve ser iniciado logo que os sinais sistémicos da doença respondam ao tratamento parenteral. A prednisona é o fármaco de eleição no cão: inicia-se com uma dose de 0,1 a 0,22mg/kg, que vai sendo gradualmente diminuída até ao nível mais baixo que permita controlar os sinais clínicos. Uma dose excessiva pode causar sinais clínicos de hipercortisolismo. A dose de prednisona necessária para o tratamento de manutenção é < 0,05-0,4mg/kg (19, 20). A terapia com prednisona pode ser totalmente descontinuada em cerca de 50% dos cães submetidos a tratamento com fludrocortisona, devido à actividade glicocorticóide intrínseca deste fármaco. Todavia, a maioria dos cães tratados com DOCP requer ocasionalmente a administração de, pelo menos, uma dose

reduzida de prednisona, uma vez que o DOCP não possui actividade glicocorticóide.

Mineralocorticóides: os cães com hipercalemia e/ou hiponatremia também devem ser tratados com um mineralocorticóide. O pivalato de desoxicorticosterona (DOCP) é um composto de acção prolongada, que se administra inicialmente em doses de 2,2mg/kg IM ou SC com intervalos de 25 dias (19, 20). A dose de manutenção final necessária para o bom controlo clínico situa-se entre 0,8-3,4mg/kg/dose em intervalos de 14 a 35 dias. A maioria dos cães pode ser tratada com injecções mensais e poucos pacientes requerem uma dose superior a 2,2mg/kg. Para contenção dos custos, a dose de DOCP pode ser reduzida em 10% por mês, procedendo-se em simultâneo à monitorização das concentrações de sódio e potássio até ser possível identificar a dose mínima que permite concentrações electrolíticas normais. O acetato de fludrocortisona é uma opção alternativa para a suplementação mineralocorticóide caso se opte pela terapêutica oral diária. A dose inicial é de 0,02mg/kg PO, SID ou BID. A dose de fludrocortisona necessária para controlar os sinais clínicos situa-se entre 0,01-0,08mg/kg/dia, aumentando habitualmente ao longo do tempo (19). Alguns cães tratados com fludrocortisona desenvolvem sinais clínicos de hipercortisolismo, tais como poliúria/polidipsia (PU/PD), mesmo quando a suplementação glicocorticóide é interrompida. Este facto deve-se, presumivelmente, à actividade glicocorticóide intrínseca das fludrocortisonas (20). Nestes pacientes, deverá ser considerada a mudança para o DOCP.

De notar que a hidrocortisona não é o fármaco de eleição para tratamentos de longa duração, uma vez que o rácio de actividade glicocorticóide/mineralocorticóide é de 1:1 e implica a administração de uma dose excessiva de glicocorticóide para proporcionar um efeito mineralocorticóide adequado.

Doença de Addison com deficiência glicocorticóide: Os cães sem anomalias electrolíticas (hipoadrenocorticismo secundário ou hipoadrenocorticismo primário atípico) não requerem uma suplementação mineralocorticóide inicial. No entanto, os pacientes com hipoadrenocorticismo primário atípico (ver **estudo de caso n.º 2**) devem ser cuidadosamente monitorizados devido ao risco de progressão para insuficiência adrenal total. As concentrações electrolíticas devem ser monitorizadas com uma periodicidade de 1 a 3 meses, no

mínimo, durante o primeiro ano após o diagnóstico. Os donos devem ser instruídos no sentido de controlarem os sinais clínicos da deficiência mineralocorticóide.

❖ Qual é o prognóstico da doença de Addison?

Normalmente, o prognóstico dos cães com doença de Addison é excelente, embora o custo da suplementação mineralocorticóide (especialmente em cães de grande porte) possa levar alguns donos a optar pela eutanásia. Num estudo com 205 cães tratados para hipoadrenocorticismo, o tempo médio de sobrevivência foi de 4,7 anos (intervalo entre 7 dias - 11,8 anos) (19).

❖ O que se deve fazer se o paciente não responder bem ao tratamento?

Ocasionalmente, os cães com Addison não respondem bem ao tratamento ou apresentam efeitos adversos associados à terapêutica. A causa mais frequente da fraca resposta ao tratamento é a administração de uma dose inadequada de mineralocorticóides. Outras causas incluem a existência de uma doença concomitante não diagnosticada, como o hipotireoidismo. A presença de megaesófago ou hemorragia gastrointestinal grave também pode complicar a resposta ao tratamento. O efeito adverso mais comum da medicação é a poliúria/polidipsia (PU/PD) que, geralmente, resulta de uma suplementação excessiva com glicocorticóides ou da actividade glicocorticóide intrínseca da fludrocortisona. Em pacientes com PU/PD é necessário, em primeiro lugar, reduzir ou descontinuar a dose de glicocorticóide. Se os problemas persistirem, deverá ser considerado um tratamento mineralocorticóide alternativo (20).

❖ Conclusão

O hipoadrenocorticismo é uma doença complexa, correctamente merecedora da alcunha “a Grande Fingidora”. A disfunção da glândula adrenal deve ser encarada como um potencial diagnóstico diferencial em qualquer cão que apresente doença sistémica aguda ou crónica. Nunca se deve excluir o diagnóstico de doença de Addison com base em concentrações electrolíticas normais. A apreciação da miríade de formas apresentadas pelos pacientes com hipoadrenocorticismo deve maximizar o índice de suspeita desta doença e diminuir a probabilidade de erro no diagnóstico. ❧



©J. Catharine R Scott Moncrieff.



©J. Catharine R Scott Moncrieff.

Estudo de caso n.º1: Tratamento de emergência do hipoadrenocorticismo

Shelby, 18 meses, Terrier Irlandês, fêmea esterilizada

Historial: 2 dias de depressão e anorexia; episódio semelhante 2 meses antes resolvido com tratamento de suporte.

Exame físico: Peso: 16kg; Temperatura rectal: 35,1°C; ICC: 3/5; Pulsação: 48 batimentos/minuto; Frequência respiratória: 16 ciclos/minuto; TRC > 3 segundos; Decúbito lateral e sem reacção; Desidratação estimada em 7%; Pressão sanguínea demasiado baixa para permitir a sua medição.

Tratamento:

- Colocar o cateter EV na veia cefálica (ou jugular);
- Iniciar a fluidoterapia com 0,9% de solução salina EV, bolus de 1 litro, depois 100ml/h durante as 2h seguintes (dose de choque 30-80ml/kg);
- Dexametasona 4mg EV (dose de glicocorticóide 0,25-2,0mg/kg);
- Recolher amostras de sangue e urina para hemograma, perfil bioquímico (com electrólitos), análise de urina e cortisol basal (ver resumo dos dados laboratoriais);
- Administrar 250µg de ACTH sintética EV (5µg/kg até um máximo de 250µg);
- Recolher uma segunda amostra de sangue para medição do cortisol pós-ACTH, 1h mais tarde;
- Adicionar dexametasona 0,05-0,1mg/kg BID nos fluidos;
- Dextrose 64ml lentamente EV (2g dextrose/unidade de insulina com 25% dextrose)
- Insulina 8 unidades EV (0,5U/kg)
- Gluconato de cálcio (10%) 5ml lentamente EV, durante 10 minutos (2-10ml/cão)
- Bicarbonato de sódio 13mEq durante 4h [Dose (mEq) = peso (16kg) x 0,4 x (bicarbonato para 12 pacientes)]
- Pivalato de desoxicorticosterona 32mg IM (2mg/kg)

Parâmetros laboratoriais seleccionados (Shelby)

Parâmetro		Valor	Intervalo de referência
Leucócitos (células/µl)		9.470	6000-17000
Neutrófilos segmentados (células/µl)		6.820	3000-12000
Linfócitos (células/µl)		1.610	1000-5000
Glicose sanguínea	(mmol/l)	5,3	3,8-7,4
	(mg/dl)	95,5	68,4-133,3
Sódio (mmol/l)		128	138-148
Potássio (mmol/l)		10,5	3,5-5,0
Cloro (mmol/l)		95	105-117
Fósforo	(mmol/l)	7,6	0,7-2,5
	(mg/dl)	23,6	2,2-7,9
Albumina (g/l)		41	23-39
Colesterol	(mmol/l)	3,9	3,2-7,8
	(mg/dl)	150,6	125,5-301,1
Ureia e nitrogénio sanguíneos	(mmol/l)	72	2,5-11,4
	(mg/dl)	201,7	7-31,9
Creatinina	(µmol/l)	610	44-133
	(mg/dl)	6,9	0,5-1,5
Cálcio	(mmol/l)	3,5	2,4-3,1
	(mg/dl)	14,1	9,7-12,4
Dióxido de carbono (mmol/l)		9	13-24
Diferencial aniônico (mmol/l)		34,9	9-18
Análise de urina		Não obtida	
Teste de estimulação com ACTH			
Cortisol basal (nmol/l)		< 27	27-162
Cortisol pós-ACTH (nmol/l)		< 27	189-459

Resultado: Shelby evidenciou uma resposta rápida à terapia de emergência, reagindo e mostrando-se alerta no espaço de 30 minutos após o início do tratamento. Devido a hemorragia grave no tracto respiratório e gastrointestinal, durante as 2h seguintes foi necessária a administração de uma transfusão de 1 unidade de sangue total. Suspeita-se que, neste caso, a hemorragia se deveu a coagulação intravascular disseminada. Shelby fez uma boa transição para os glicocorticóides orais 48h após a apresentação inicial.

Estudo de caso n.º 2:
Apresentação atípica da doença
de Addison

Charlie, 5 anos, Caniche, macho esterilizado

Historial: 2 dias de letargia e anorexia progredindo para decúbito. Hipoglicemia detectada pelo Médico Veterinário e referida para avaliação.

Exame físico: Peso: 4,5kg; TRC: normal; ICC: 3/5; Pressão sanguínea: 115mmHg; O paciente encontrava-se fraco e prostrado. Foi observado tremor muscular generalizado. A debilidade e o tremor muscular foram resolvidos com um bolus de dextrose.

Diagnóstico diferencial para a hipoglicemia: Insulinoma, septicemia, insuficiência hepática, ingestão de toxinas, doença de Addison.

Diagnóstico: Hipoadrenocorticismismo primário com deficiência glicocorticóide (atípico).

Tratamento: Prednisona 0,2mg/kg, inicialmente; 0,1mg/kg/dia, depois.

Parâmetros laboratoriais seleccionados (Charlie)

Parâmetro		Valor	Intervalo de referência
Leucócitos (células/ μ l)		19200	6000-17000
Neutrófilos segmentados (células/ μ l)		14780	3000-12000
Linfócitos (células/ μ l)		3460	1000-5000
Glicose sanguínea	(mmol/l)	1,7	3,8-7,4
	(mg/dl)	31,3	68,5-133,3
Sódio (mmol/l)		140	138-148
Potássio (mmol/l)		3,6	3,5-5,0
Albumina (g/l)		21	23-39
Colesterol (mmol/l)		3,9	3,2-7,8
Amónia (μ mol/l)		24,9	1-46
Insulina	(pmol/l)	13	< 36 (quando glucose sérica < 3,4mmol/l)
	(μ lU/ml)	1,9	< 5,2
Teste de estimulação com ACTH			
Cortisol basal (nmol/l)		< 27	27-162
Cortisol pós-ACTH (nmol/l)		< 27	189-459
ACTH plasmática endógena		57	4,4-11

Resultado: Excelente resposta à terapia. Os electrólitos foram monitorizados de 3/3 meses durante os 12 meses seguintes. Charlie desenvolveu deficiência mineralocorticóide 6 meses mais tarde e foi tratado com êxito utilizando DOCP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Famula TR, Belanger JM, Oberbauer AM. Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *J Small Anim Pract* 2003; 44: 8-12.

2. Oberbauer A, Bell JS, Belanger JM, et al. Genetic evaluation of Addison's disease in the Portuguese water dog. *BMC Vet Res* 2006; 2: 15-21.

3. Hughes AM, Nelson RW, Famula TR, et al. Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia duck tolling retrievers: 25 cases (1994-2006). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 407-412.

4. Oberbauer A, Benemann KS, Belanger JM, et al. Inheritance of hypoadrenocorticism in bearded collies. *Am J Vet Res* 2002; 63: 643-647.

5. Kelch WJ, Smith CA, Lynn RC, et al. Canine hypoadrenocorticism (Addison's disease). *Comp Contin Educ* 1998; 20: 921-935.

6. Peterson ME, Kintzer PP, Kass PH. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1996; 208: 85-91.

7. Medinger TL, Williams DA, Bruyette DS. Severe gastrointestinal tract hemorrhage in three dogs with hypoadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 1869-1872.

8. Saito M, Olby NJ, Obledo L, et al. Muscle cramps in two standard poodles with hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 38: 437-443.

9. Langlais-Burgess L, Lumsden JH, Mackin A. Concurrent hypoadrenocorticism and hypoalbuminemia in dogs: A retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31: 307-311.

10. Adamantos S, Boag A. Total and ionized calcium concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *Vet Rec* 2008; 163: 25-26.

11. Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD, et al. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 230: 1190-1194.

12. Lifton SJ, King LG, Zerbe CA. Glucocorticoid Deficient Hypoadrenocorticism in Dogs: 18 Cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209: 2076-2081.

13. Adler JA, Drobatz KJ, Hess RS, et al. Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1168-1173.

14. Melián C, Stefanacci J, Peterson ME, et al. Radiographic findings in dogs with naturally-occurring primary hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 208-212.

15. Hoerauf A, Reusch C. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in six dogs with hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999; 35: 214-218.

16. Lemmon EM, Boyle TE, Hutchins RG, et al. Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 413-416.

17. Lathan P, Moore GE, Zambon S, et al. Use of a low dose ACTH stimulation test for diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 1070-1073.

18. Javardi S, Galac S, Boer P, et al. Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 556-561.

19. Kintzer PP, Peterson ME. Treatment and long-term follow up of 205 dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 43-49.

20. Melian C, Peterson ME. Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *J Small Anim Pract* 1996; 37: 268-275.

Hipercalcemia: diagnóstico e opções de tratamento no cão e no gato



Joao Felipe de Brito Galvao, MV

Universidade do Estado de Ohio, Columbus, OH, EUA

O Dr. Galvão licenciou-se na Universidade Federal de Minas Gerais, no Brasil, em 2004. Após um ano de residência em Medicina de Pequenos Animais na UNESP em Botucatu, concluiu o primeiro ano de prática clínica na Universidade de Wisconsin e obteve a sua licença veterinária americana. Posteriormente, concluiu o internato em Pequenos Animais na Universidade Purdue e pretende, actualmente, uma residência em Medicina Interna na Universidade do Estado de Ohio. Tem particular interesse pelo manejo de perturbações relacionadas com o cálcio, tal como a hipercalcemia idiopática e o hiperparatiroidismo primário.



Dennis Chew, DVM, Dipl. ACVIM

Universidade do Estado de Ohio, Columbus, OH, EUA

O Prof. Dennis Chew licenciou-se na Universidade do Estado do Michigan, em 1972. Realizou um internato na South Weymouth Veterinary Associates em Massachusetts e uma residência em Medicina Interna e Nefrologia no Animal Medical Center, em Nova Iorque. Como Médico Veterinário Assistente na Universidade do Estado de Ohio desde 1975, tem particular interesse pelas perturbações no metabolismo do cálcio (hipercalcemia idiopática nos gatos), pelo tratamento do hiperparatiroidismo renal secundário, pela insuficiência renal aguda e pelas doenças do tracto urinário inferior felino.



Patricia Schenck, DVM, PhD

Universidade do Estado de Michigan, Lansing, MI, EUA

A Dr.^a Schenck concluiu o Mestrado em Ciência Animal e a licenciatura em Medicina Veterinária pela Universidade do Illinois. Concluiu o Doutoramento em Bioquímica lipídica na Universidade da Florida. Após o pós-doutoramento na USDA, mudou-se para a Universidade do Estado de Ohio, onde começou a interessar-se pela investigação sobre o metabolismo do cálcio. Em 2001, associou-se à Secção de Diagnóstico Endócrino no Centro de Diagnóstico para a População e Saúde Animal na Universidade do Estado do Michigan. Os seus interesses de investigação incluem o aumento da utilidade do diagnóstico nas perturbações do cálcio e lípidos, hipercalcemia idiopática no gato e hiperlipidemias caninas.

Introdução

O cálcio é necessário para um conjunto de funções intra e extracelulares, bem como para o suporte do esqueleto. O cálcio total (tCa) é a forma de cálcio mais frequentemente avaliada. O cálcio está presente em circulação sob três formas: ionizado, em complexo (ligado a fosfato, bicarbonato, etc.) e ligado às proteínas (1). Nos cães normais, o cálcio ionizado, em complexo e ligado às proteínas é contabilizado em 55%, 10% e 35% do cálcio sérico total respectivamente (2). Nos gatos, os valores são semelhantes (3). O cálcio ionizado (iCa) é a fracção biologicamente activa que é regulada e, por isso, é essencial para a avaliação do cálcio.

PONTOS-CHAVE

- ➔ Para uma detecção rigorosa da hipercalcemia, é imprescindível avaliar o cálcio ionizado.
- ➔ A neoplasia é a causa mais comum de hipercalcemia no cão.
- ➔ Um cão aparentemente saudável com hipercalcemia crónica e hipofosfatemia possui, provavelmente, hiperparatiroidismo primário.
- ➔ Um gato aparentemente saudável com hipercalcemia crónica pode apresentar hipercalcemia idiopática.

A regulação do cálcio sérico é complexa e envolve as acções integradas da hormona paratiróide (PTH), dos metabolitos da vitamina D e da calcitonina (4). A PTH está envolvida na regulação da concentração de cálcio sérico. Quando a concentração de cálcio ionizado diminui ocorre uma estimulação das principais células da paratiróide, estimulando a produção de PTH. A hormona paratiróide aumenta a concentração de cálcio sérico através de diversos mecanismos; causa também fosfatúria, o que diminui o fósforo sérico. A calcitonina tem uma acção menor no metabolismo do cálcio, servindo principalmente para limitar o grau de hipercalcemia após uma refeição rica neste mineral. Na hipercalcemia, a interacção do cálcio e do fósforo é importante. Sempre que o produto da multiplicação do tCa (mg/dl) pela concentração de fósforo (mg/dl) excede cerca de 70, pode ocorrer mineralização dos tecidos. Este facto é importante, uma vez que os tecidos moles que mineralizam com maior frequência estão localizados nos rins, estômago e sistema vascular.

❖ Testes de diagnóstico para o metabolismo do cálcio

Cálcio sérico total

O tCa faz parte das avaliações de rotina do perfil sérico. É normalmente medido através do método colorimétrico e pode apresentar-se ligeiramente aumentado em casos de hiperlipidemia e hemólise. Embora o cálcio ionizado seja a fracção biologicamente activa, muitos Médicos Veterinários baseiam-se nas concentrações séricas de tCa para prever o valor do iCa. Nos cães e nos gatos não se recomendam fórmulas ajustadas para corrigir o tCa para a concentração de albumina ou proteína total. Vários estudos demonstram que estes podem estar insuficientemente correlacionados e até originar um falso diagnóstico (5, 6).

Cálcio sérico ionizado

O iCa é o melhor indicador do estado de doença e pode ser medido no soro ou plasma heparinizado. Não se deve utilizar plasma com EDTA, uma vez que pode dar resultados falsamente reduzidos. Para uma medição mais rigorosa, as amostras devem ser recolhidas e manuseadas em ambiente anaeróbico, uma vez que a mistura de soro e ar pode diminuir o nível de iCa (7). Alguns laboratórios desenvolveram fórmulas ajustadas para o pH específico da espécie, permitindo a medição de amostras tratadas aerobicamente.

Hormona paratiróide

O doseamento da PTH total fornece a determinação

precisa da concentração de PTH. A análise pode ser feita em amostras de soro ou plasma que devem ser refrigeradas ou congeladas antes da realização da análise. A PTH deve ser avaliada na mesma altura do iCa.

Proteína relacionada com a hormona paratiróide

A PTHrP é uma hormona secretada por algumas neoplasias malignas. Apresenta afinidade pelos receptores da PTH existentes nos rins e nos ossos, podendo originar uma hipercalcemia humoral maligna. A PTHrP é sensível à degradação e parece ser mais estável em plasma com EDTA (observação não publicada) quando comparado com o soro. O plasma deve ser mantido congelado antes da avaliação da PTHrP.

Metabolitos da vitamina D

Os metabolitos da vitamina D são quimicamente idênticos em todas as espécies. A concentração de 25-hidroxivitamina D sérica é um bom indicador da ingestão de vitamina D. O doseamento pode ser realizado tanto no soro como no plasma, mas as amostras devem ser protegidas da luz para evitar a degradação. O calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D) é o metabolito activo da vitamina D mas, infelizmente, a sua análise laboratorial não está amplamente disponível.

❖ Sinais clínicos

Anorexia, poliúria/polidipsia (PU/PD), letargia e fraqueza são os sinais clínicos mais comuns nos cães com hipercalcemia. No entanto, para valores semelhantes de hipercalcemia, cada animal apresenta, frequentemente, diferenças notáveis nos sinais clínicos. Embora a PU/PD seja frequentemente descrita como um sinal clínico inicial, é menos comum nos gatos, uma vez que parecem manter uma boa capacidade para concentrar a urina. As perturbações simultâneas noutras concentrações de electrólitos, bem como disfunção orgânica secundária à hipercalcemia, contribuem para os sinais clínicos, alterações laboratoriais e lesões. A gravidade dos sinais clínicos e o desenvolvimento de lesões de hipercalcemia dependem não só da magnitude da hipercalcemia, mas também da sua velocidade de desenvolvimento e duração. Por exemplo, cães com o mesmo nível de hipercalcemia podem apresentar sinais clínicos muito diferentes. Um cão com hiperparatiroidismo primário pode ter apenas PU/PD, enquanto um cão com linfoma ou adenocarcinoma do saco anal pode apresentar vómito, anorexia e PU/PD apesar de ter o mesmo nível de hipercalcemia. Nos gatos, os sinais clínicos da hipercalcemia variam de ausentes a graves, mas são

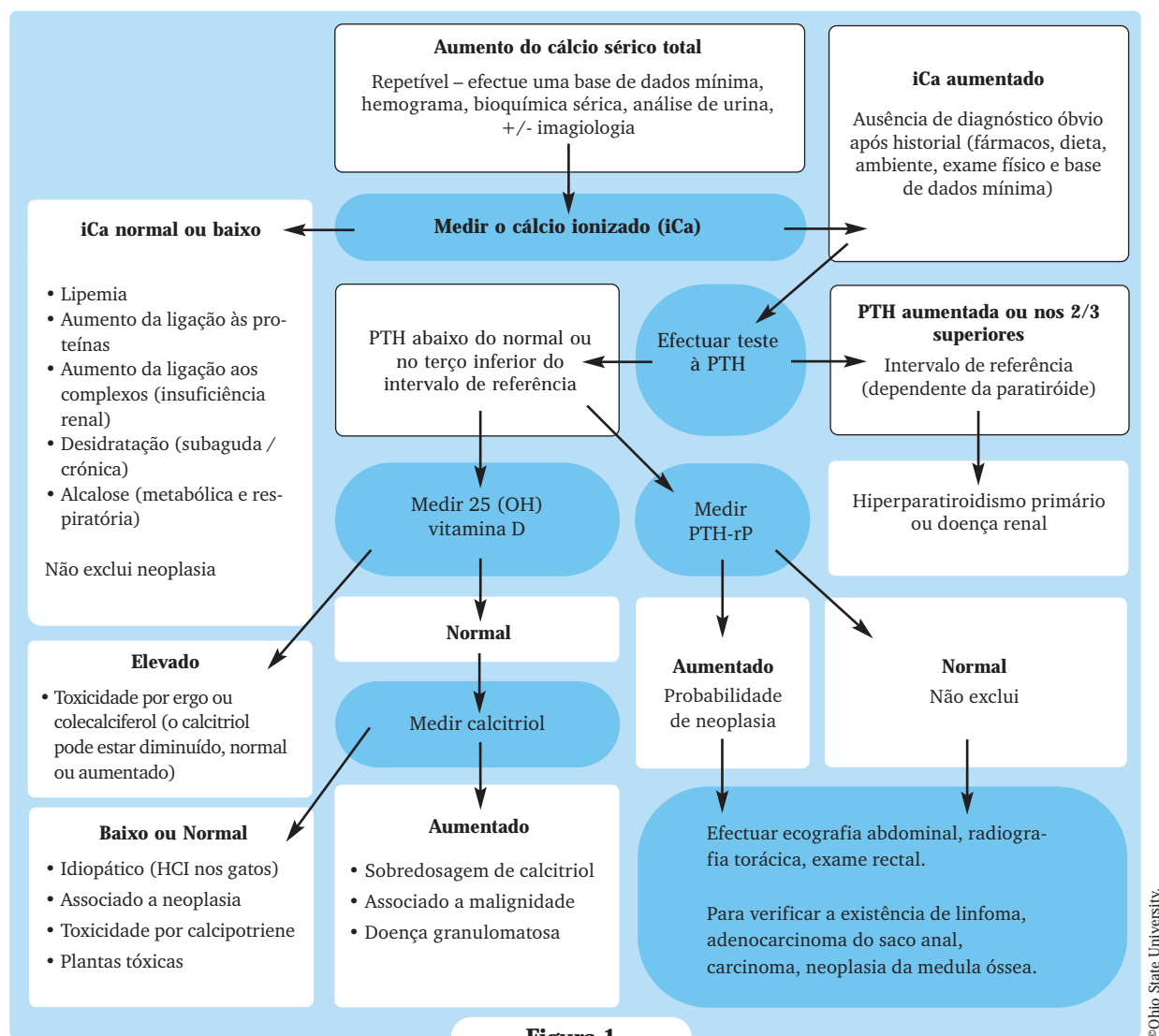


Figura 1.

Algoritmo para a abordagem clínica às perturbações inicialmente caracterizadas por tCa sérico elevado.

normalmente insidiosos e, muitas vezes, não são observados pelos donos. Os sinais clínicos diferem entre os animais e podem dizer respeito a um ou mais sistemas. Os sinais clínicos podem ser inespecíficos (ex. letargia, anorexia) ou estar relacionados com o aparelho urinário (ex. PU/PD, desidratação, hematuria/polaquiúria/disúria associada a urolitíase), o aparelho gastrointestinal (ex. vômito, obstipação), o sistema neuromuscular (ex. convulsões, fraqueza) ou o sistema cardiovascular (arritmias). Os gatos com hiperparatiróidismo primário podem ter nódulos quísticos palpáveis nas paratiróides.

❖ Diagnóstico diferencial, estudo e tratamento

A **Tabela 1** fornece uma lista de causas de hipercalcemia. A caracterização da hipercalcemia como transitória ou persistente, patológica ou não patológica,

ligeira ou grave, progressiva ou estável e aguda ou crónica é útil para determinar a sua causa. A hipercalcemia patológica persistente ocorre frequentemente associada a malignidade, especialmente no cão (>50% dos casos). Anteriormente, pensava-se que a DRC era a causa mais comum de hipercalcemia nos gatos, seguida de malignidade (8). Actualmente, sabe-se que a causa número um de hipercalcemia ionizada é idiopática, seguida de DRC e, depois, de patologias tumorais malignas (9). Outras causas esporádicas de hipercalcemia incluem hipoadrenocorticismo, hiperparatiróidismo primário, hipervitaminose D e lesões inflamatórias. A hipercalcemia independente da paratiróide é mais comum em gatos do que em cães. Muitas vezes é difícil determinar a causa de hipercalcemia em animais com patologia ligeira ou transitória. É importante ter em conta que a hipercalcemia inicialmente detectada pode repetir-se (**Tabela 1 e Figura 1**). A causa mais provável

Tabela 1.**Diagnósticos diferenciais de hipercalcemia (20).**

Causas não patológicas	Causas transitórias
<ul style="list-style-type: none">• Não está em jejum (aumento mínimo)• Crescimento fisiológico• Erro laboratorial• Falso• Hiperlipidemia	<ul style="list-style-type: none">• Hemoconcentração• Hiperproteinemia• Hipotermia ambiental grave (rara)
Causas patológicas ou consequentes (persistentes)	
Dependentes da paratiróide <ul style="list-style-type: none">• Hiperparatiroidismo primário Independentes da paratiróide <ul style="list-style-type: none">• Associado a malignidade<ul style="list-style-type: none">- Linfoma (comum)- Adenocarcinoma da glândula apócrina do saco anal (comum)- Mieloma múltiplo- Tumores ósseos metastisados (raro)- Tumores diversos• Hipercalcemia idiopática• Hipoadrenocorticism• Insuficiência renal• Hipervitaminose D<ul style="list-style-type: none">- Iatrogénica- Plantas domésticas (glicósidos de calcitriol - <i>Cestrum diurnum</i>, <i>Solanum malocoxylon</i>, <i>Triestum flavescens</i>)- Rodenticidas (colecalfiferol)- Cremes anti-psoríase (calcipotriol/calcipotriene)• Doença granulomatosa<ul style="list-style-type: none">- Blastomicose, esquistossomose, paniculite, granuloma pós-injecção, dermatite estéril• Lesões do esqueleto (não malignas) (raras)<ul style="list-style-type: none">- Osteomielite (bacteriana ou micótica)- Osteodistrofia hipertrófica- Osteoporose por inatividade (imobilização)• Excesso de aglutinantes intestinais de fosfato que contêm cálcio• Suplementação de cálcio excessiva (carbonato de cálcio)• Toxicidade por uvas ou passas de uva• Dimetilsulfóxido (DMSO) – tratamento da calcinose cutânea	

pode tornar-se óbvia tendo em consideração os achados da história clínica ou do exame físico. No entanto, se a causa não for imediatamente diagnosticada, recomenda-se a realização de exames complementares, como radiografias torácicas e abdominais, ecografia abdominal e um painel paratiróide (PTH, PTHrp, 25-Vit D).

O primeiro passo é determinar se a hipercalcemia é dependente da paratiróide (doença da glândula

paratiróide que causa hipercalcemia) ou independente da paratiróide (glândulas paratiróides normais que suprimem a secreção da PTH devido à hipercalcemia). A ecografia da região cervical pode ser útil, no entanto, a ausência de uma paratiróide com tamanho aumentado não exclui a hipercalcemia dependente da paratiróide, realçando a importância do doseamento da PTH. Na hipercalcemia independente da paratiróide, as glândulas paratiróides não estão aumentadas ou podem não ser identificadas. Em casos crónicos de hipercalcemia maligna ou hipervitaminose D as glândulas podem estar atrofiadas. Caso se suspeite de patologia maligna, o doseamento da PTHrp pode ser importante mas, por si só, não é diagnóstico de malignidade. A avaliação de 25-hidroxivitamina D é útil nos casos de potencial ingestão excessiva de colecalfiferol ou ergocalciferol e o doseamento de 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol) é útil se o excesso de calcitriol for a causa da hipercalcemia (condição rara). Os animais com citopenias, sem diagnóstico definitivo, devem ser submetidos a uma avaliação da medula óssea. O estudo radiográfico de todos os ossos é, por vezes, útil para a identificação de lesões, mesmo aquelas que não manifestem dor óssea (ex. de mieloma múltiplo).

O tratamento depende da gravidade dos sinais clínicos, da causa subjacente e da magnitude da hipercalcemia. O processo de tomada de decisão será orientado pela rapidez de evolução da hipercalcemia, o aumento contínuo do nível de cálcio, a presença de hiperfosfatemia, a presença de alterações ácido-base graves, a função renal e o estado da função cerebral. Os níveis de hipercalcemia em rápido crescimento justificam uma intervenção mais agressiva e são principalmente característicos de malignidade ou hipervitaminose D.

Não existe um único protocolo de tratamento consistentemente eficaz para todas as causas da hipercalcemia (**Tabela 2**). A eliminação da causa subjacente é o tratamento definitivo, mas isto nem sempre é possível. O objectivo do tratamento de suporte é aumentar a excreção urinária de cálcio e prevenir a reabsorção do cálcio ósseo. A primeira fase do tratamento é utilizar fluidoterapia parentérica para corrigir a desidratação (uma vez que a hemoconcentração contribui para aumentar o iCa), seguida de furosemida em casos de hipercalcemia persistente e grave.

Nota: a furosemida nunca deve ser administrada a um animal desidratado ou antes da administração de fluidos EV.

Tabela 2.

Tratamento da hipercalcemia (21).

Tratamento	Dosagem	Indicações	Observações
0.9% NaCl	100-125ml/kg/dia EV	Hipercalcemia moderada a grave	Contra-indicada na insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão.
Furosemida	1-4mg/kg TID ou BID EV, SC, PO taxa de infusão contínua 0,2-1mg/kg/h	Hipercalcemia moderada a grave	Expansão de volume necessária antes da utilização do fármaco.
Prednisona/ prednisolona	1-2,2mg/kg BID PO, SC, EV	Hipercalcemia moderada a grave	A utilização destes fármacos antes da identificação da etiologia pode dificultar o diagnóstico definitivo.
Dexametasona	0,1-0,22mg/kg SID EV, SC	Hipercalcemia moderada a grave	
Calcitonina	4-6UI/kg TID ou BID SC	Toxicidade por hipervitaminose D	A resposta pode ser curta. Pode ocorrer vômito.
Alendronato	5-20mg por gato/semana PO	Hipercalcemia idiopática	Administrar com estômago vazio e oferecer água a seguir para evitar a esofagite.
	1-4mg/kg a cada 48-72h PO	Hiperparatiroidismo primário resistente	
Pamidronato	1,3-2,0mg/kg em 150ml de solução salina a 0,9%, como infusão EV de 2h; pode repetir-se em 1-3 semanas	Hipercalcemia moderada a grave	Muito dispendioso. Tem sido anedoticamente reportada como causa de insuficiência renal aguda nos gatos.
Bicarbonato de sódio	1mEq/kg bolus EV lento (pode administrar até 4mEq/kg dose total)	Hipercalcemia grave, fatal	Necessita de monitorização atenta. Rápido início da actuação.
Calcitriol	Dose inicial 15-20ng/kg BID PO Dose de manutenção 5ng/kg BID PO	Pré-tratamento em paratiroidectomia para evitar hipocalcemia pós-operatória	A semi-vida biológica é de 3-5 dias. O tratamento deve iniciar com dose de ataque; pode ser usado 2-3 dias antes da cirurgia.

Os glucocorticosteróides permitem uma segunda fase de tratamento para casos que não respondem adequadamente ao tratamento inicial. Podem reduzir a magnitude da hipercalcemia persistente em animais com linfoma (citólise), mieloma múltiplo, hipoadrenocorticism, hipervitaminose D ou doença granulomatosa, mas têm um efeito mínimo noutras causas de hipercalcemia e não devem ser administrados até se estabelecer um diagnóstico definitivo. A administração crónica de esteróides pode ser necessária para controlar a hipercalcemia na hipercalcemia idiopática felina, para a qual as alterações alimentares não são eficazes.

A terceira fase consiste em adicionar um bisfosfonato para o controlo da hipercalcemia. Estes fármacos actuam através da redução do número e da acção dos osteoclastos. Podem ser considerados para o tratamento da hipercalcemia idiopática crónica dos gatos que não responderam ao maneio alimentar e no seguimento da rehidratação nos casos de hipercalcemia grave, especialmente quando associada a hipervitaminose D

ou doenças malignas, nas quais a cirurgia ou a quimioterapia são ineficazes. Os autores usaram bisfosfonatos para diminuir o cálcio em circulação nos casos inoperáveis de adenocarcinoma do saco anal.

Hipercalcemia associada a doença maligna

A causa mais comum da hipercalcemia nos cães está associada a neoplasia e pode dever-se a HHM ou HOL - hipercalcemia osteolítica local, devido aos mecanismos osteolíticos locais. A HOL inclui aquela que se desenvolve no seguimento dos tumores sólidos com metastização óssea e de neoplasias hematológicas da medula óssea devido à produção local de factores de reabsorção óssea (mais frequentemente no mieloma múltiplo e linfoma). A HHM é habitualmente observada nos cães com linfoma das células T (muitas vezes, mediastínico (*Figura 2*)) e adenocarcinomas apócrinos do saco anal (*Figura 3*). Os sinais clínicos deste último podem estar associados a hipercalcemia (poliúria/polidipsia, anorexia e fraqueza), a uma massa no períneo (tenesmo, fezes em

**Figura 2.**

Radiografia torácica lateral direita num cão com linfoma mediastínico das células T.

**Figura 3.**

Ecografia da região sublombar num cão com adenocarcinoma metastático do saco anal.

fita, aumento do odor e massa saliente), a uma massa na região sublombar ou a metástases mais distantes. A HHM ocorre também em cães com timoma, mieloma, melanoma ou carcinomas com origem nos pulmões, pâncreas, tireóide, pele, glândula mamária, cavidade nasal, clítoris e medula adrenal. Os níveis da PTHrP são mais elevados nos cães com adenocarcinomas apócrinos do saco anal e carcinomas associados a HHM. O linfoma e o carcinoma das células escamosas são as duas neoplasias mais comuns que causam hipercalcemia em gatos (8). De notar que os tumores ósseos primários, muitas vezes, não estão associados a hipercalcemia nos cães ou gatos.

Doença renal crónica (DRC)

A hipercalcemia ocorre esporadicamente em cães e gatos com DRC. Muitos animais com DRC apresentam valores de tCa normais. De referir que a hipercalcemia pode ser causa de doença renal ou desenvolver-se como consequência da DRC. Na DRC, o aumento do valor do tCa com valores normais de iCa ocorre em 11% dos cães (6) e em 11,5% (10) a 58% (11) dos gatos, consoante a população em estudo. A incidência do tCa elevado aumenta com a gravidade da azotemia e, nos cães, deve-se, habitualmente, a um aumento na fracção de cálcio em complexo (12). As consequências graves da hipercalcemia apenas ocorrem se houver um aumento na concentração de iCa, demonstrando a importância de avaliar os níveis de iCa nos animais com DRC.

Hipercalcemia idiopática nos gatos (HCI)

Nos últimos 20 anos, a HCI tem sido reconhecida nos gatos como uma das causas mais comuns de hipercalcemia. A maioria dos gatos (talvez 50%) não apresenta sinais clínicos, embora se possa observar uma ligeira perda de peso, doença inflamatória intestinal,

obstipação crónica, vômito e anorexia. Os urólitos (frequentemente oxalatos) surgem em cerca de 15% dos casos. O intervalo de idades pode ir dos 0,5 aos 20 anos e os gatos com pêlo longo estão sobre-representados. Tipicamente, o iCa sérico apresenta-se aumentado, a PTH normal, a PTHrP negativa e ambas as concentrações séricas de iMg e 25-hidroxivitamina D normais. O calcitriol sérico encontra-se, habitualmente, dentro do intervalo de referência ou diminuído.

O tratamento específico para a HCI é impossível, uma vez que a patogénese permanece desconhecida. Em alguns gatos o aumento da fibra alimentar diminui o cálcio sérico. Dietas ricas em fibra podem diminuir a absorção intestinal de cálcio, devido a uma alteração do trânsito intestinal, mas os efeitos da fibra são complexos e dependem do tipo e quantidade de fibra presente. Estas dietas ricas em fibra são normalmente suplementadas com cálcio e, por isso, o teor de cálcio não explica o porquê destas dietas serem, muitas vezes, bem sucedidas no tratamento da HCI. Em alternativa, a administração de uma dieta renal pode resultar em normocalcemia em alguns gatos com HCI. Estas dietas são geralmente pobres em cálcio e fósforo e são consideradas alcalinizantes ou, pelo menos, menos acidificantes do que as dietas de manutenção. As dietas acidificantes aumentam a disponibilidade da forma ionizada do cálcio facilitando a absorção intestinal, aumentam também a reabsorção óssea que pode contribuir para a hipercalcemia. Alguns gatos que mostram uma diminuição inicial na concentração de cálcio sérico após uma alteração alimentar, voltam a apresentar hipercalcemia ao longo do tempo.

Para gatos que não respondem a uma alteração na dieta, a terapêutica com prednisolona (5-20mg/gato/dia)

pode ajudar, embora a hipercalcemia possa regressar mais tarde, apesar das doses elevadas de prednisolona. Por fim, as preparações orais de bisfosfonato, tal como o alendronato, podem ser consideradas. Os autores realizaram um estudo piloto sobre a utilização de alendronato que demonstrou ser benéfico para o tratamento a longo prazo da HCI (13) e consiste na primeira escolha dos autores para o tratamento desta patologia. Habitualmente, as doses administradas em gatos são de 10mg/semana, embora alguns gatos possam necessitar de doses até 20mg/semana (**Tabela 2**). O doseamento do iCa deve ser realizado a cada 2-3 semanas, depois 1 vez por mês, 2-3 meses e posteriormente a cada 4-6 meses, desde que os valores de iCa se encontrem dentro dos limites normais. Dado o risco associado de esofagite e constrição nos humanos, recomendamos que humedeça os lábios do gato e ofereça uma seringa de água a seguir à administração do fármaco, para evitar que os comprimidos fiquem retidos no esófago. Até ao momento não se observou esofagite em gatos tratados com alendronato. Para maximizar a absorção do fármaco, recomenda-se a realização de jejum durante a noite anterior à administração do fármaco e alimentação 2h depois.

Hipoadrenocorticism

Com base na avaliação do tCa esta é a 2ª causa mais comum da hipercalcemia canina, no entanto foi observado em apenas 5% dos cães diagnosticados com hipercalcemia ionizada (14). Raramente é reconhecida em gatos. É detectada uma correlação entre o grau de hipercalcemia e a hipercalcemia nos cães com concentração sérica de potássio superior a 6,0-6,5mEq/l. Os cães com hipoadrenocorticism típico têm mais probabilidades de apresentarem acidose metabólica, azotemia e hipercalcemia, do que nos casos de hipoadrenocorticism atípico (15). A concentração sérica de tCa regressa rapidamente ao normal após 1-2 dias de terapêutica corticosteróide e a expansão do volume EV pode fazer com que a concentração sérica de cálcio volte ao normal em apenas algumas horas. O hipoadrenocorticism deve ser sempre incluído nos diagnósticos diferenciais da hipercalcemia, uma vez que os sinais clínicos do hipoadrenocorticism e da hipercalcemia podem ser semelhantes.

Hipervitaminose D

A hipervitaminose D devido ao consumo de rodenticidas com colecalciferol é muitas vezes associada ao desenvolvimento de hipercalcemia 24h após a ingestão. A magnitude da hipercalcemia é frequentemente grave e

a hiperfosfatemia ligeira a moderada é também observada, por esta razão a mineralização dos tecidos moles é normalmente mais grave nestes casos. Inicialmente não se verifica azotemia, mas pode desenvolver-se, habitualmente, após 72h, como resultado das lesões renais causadas pela hipercalcemia. Os unguentos de uso tópico com calcipotriene para o tratamento da psoríase humana, podem resultar em hipercalcemia quando os cães ou os gatos ingerem quantidades tóxicas. Nos casos de toxicidade causada pelo calcipotriene, observa-se um aumento dos valores de fósforo, tCa e iCa e a maioria dos animais desenvolve insuficiência renal aguda. A hipercalcemia diminui após vários dias, em vez de se prolongar durante semanas a meses. A ingestão de plantas tóxicas que contenham glicósidos de calcitriol é uma potencial causa de hipercalcemia. O doseamento da concentração sérica de 25-hidroxivitamina D pode indicar sinais de hipervitaminose D após a exposição ao colecalciferol/ergocalciferol, mas não é útil quando a hipercalcemia é provocada por outros metabolitos de vitamina D.

Hiperparatiroidismo primário

Esta é uma causa pouco comum de hipercalcemia nos cães e ainda mais rara nos gatos. A secreção excessiva e inadequada de PTH pelas glândulas paratiróides caracteriza esta patologia; a hipofosfatemia também é comum. A maioria dos casos deve-se a um único adenoma na paratiróide (16). No entanto, estudos recentes (17) sugerem que a hiperplasia ocorre com frequência e pode ser difícil de distinguir do adenoma. Uma ecografia cervical localiza a glândula paratiróide afectada. As glândulas não visíveis (podem estar atrofiadas) ou com um tamanho inferior a 2mm, são consideradas normais. As glândulas que medem 2-4mm estão no limite da normalidade, o que sugere hiperplasia (especialmente se for afectada mais do que uma glândula). As glândulas com mais de 4mm são características de adenoma (18). Nos cães afectados os sinais clínicos relacionados com hipercalcemia são ligeiros (poliúria/polidipsia, letargia, fraqueza) ou ausentes. Os urólitos de cálcio (que podem ser palpáveis) e as infecções do tracto urinário ocorrem em cerca de 30% dos animais com hiperparatiroidismo primário (16). A concentração sérica de iCa é elevada e a PTH está inadequadamente aumentada para o nível de hipercalcemia (o iCa deve fazer com que o nível de PTH se encontre na metade inferior do intervalo de referência). Num estudo, a PTH encontrava-se dentro dos limites de referência em 73% dos casos (16). Nos cães com doença multiglandular tem-se sugerido a

remoção de 3 ou 3,5 glândulas. No entanto, é possível que os sinais clínicos não melhorem até à remoção de todas as glândulas, nestes casos os cães podem tornar-se hipocalcémicos e hipotiroídeos necessitando de suplementação a longo prazo com calcitriol e tiroxina. A frequência da hiperplasia da paratiróide tem-se tornado cada vez mais comum (observações do autor não publicadas). Adicionalmente, alguns cães podem ter tecido paratiroideu ectópico hiperplásico não identificável, que, devido à inoperabilidade, pode necessitar de tratamento médico (ex. alendronato). Em cães com hipercalcemia pré-operatória grave ($tCa > 18\text{mg/dl}$) tem-se recomendado o pré-tratamento (19) com calcitriol durante 3-5 dias (**Tabela 2**) que, apesar de haver um agravamento temporário da hipercalcemia, pode diminuir o grau de hipocalcemia pós-operatória grave que necessita de cuidados intensivos. Tem sido

também sugerida a utilização de bisfosfonatos em animais gravemente hipercalcémicos devido à “hungry bone syndrome”, para prevenir a hipocalcemia pós-operatória apesar da utilização de calcitriol. A maioria dos casos de hipocalcemia ocorre 2-6 dias (12h a 20 dias) após a cirurgia (19).

❖ Conclusão

O tratamento adequado e o prognóstico dependem da causa da hipercalcemia e, por isso, é essencial procurar a causa da hipercalcemia persistente utilizando uma abordagem organizada a fim de diagnosticar correctamente a causa subjacente (**Figura 1**). A espécie, a etiologia, o historial e os sinais clínicos desempenham um importante papel na ordenação da lista de diagnósticos diferenciais. ❖

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schenck PA, Chew DJ, Nagode, *et al.* Disorders of calcium: Hypercalcemia and Hypocalcemia In: DiBartola SP, ed. Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice. 3rd ed. St. Louis, Mo; London: Saunders Elsevier, 2006; 122-194.
- Schenck PA, Chew DJ, Brooks CL. Fractionation of canine serum calcium, using a micropartition system. *Am J Vet Res* 1996; 57: 268-271.
- Schenck PA, Chew DJ, Behrend, EN. Updates on hypercalcemic disorders In: August JR, ed. Consultations in feline internal medicine. 5th ed. St. Louis: Saunders, 2006; 157-168.
- Rosol TJ, Nagode LA, Chew DJ, *et al.* Disorders of calcium. In: DiBartola SP, ed. *Fluid Therapy in Small Animal Practice*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2000; 108-162.
- Schenck PA, Chew DJ. Prediction of serum ionized calcium concentration by serum total calcium measurement in cats. *Can J Vet Res* 2010; 74: 209-213.
- Schenck PA, Chew DJ. Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1330-1336.
- Schenck PA, Chew DJ, Brooks CL. Effects of storage on serum ionized calcium and pH values in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1995; 56: 304-307.
- Savary KC, Price GS, Vaden SL. Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *J Vet Intern Med* 2000; 14: 184-189.
- Chew DJ, Schenck PA. Idiopathic hypercalcemia - what do I do?, in *Proceedings*. The North American Veterinary Conference, 2007; 732-734.
- DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, *et al.* Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 1196-1202.
- Barber PJ, Elliott J. Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 108-116.
- Schenck PA, Chew DJ. Determination of calcium fractionation in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res* 2003; 64: 1181-1184.
- Hardy B. Alendronate treatment of idiopathic hypercalcemia in cats (unpublished observations). The Ohio State University, 2008.
- Messinger JS, Windham WR, Ward CR. Ionized hypercalcemia in dogs: a retrospective study of 109 cases (1998-2003). *J Vet Intern Med* 2009; 23: 514-519.
- Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *J Am Vet Med Assoc* 2007; 230: 1190-1194.
- Feldman EC, Hoar B, Pollard R, *et al.* Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with primary hyperparathyroidism: 210 cases (1987-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 756-761.
- Ham K, Greenfield CL, Barger A, *et al.* Validation of a rapid parathyroid hormone assay and intraoperative measurement of parathyroid hormone in dogs with benign naturally occurring primary hyperparathyroidism. *Vet Surg* 2009; 38: 122-132.
- Wisner ER, Penninck D, Biller DS, *et al.* High-resolution parathyroid sonography. *Vet Radiol Ultra* 1997; 38: 462-466.
- Feldman EC, Nelson RW. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, ed. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. St. Louis, MO: WB Saunders, 2004; 660-715.
- Modified from Schenck PA, Chew DJ. Hypercalcemia: a quick reference. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 449-453.
- Adapted from DiBartola SP. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. 3rd ed, St Louis, 2006, Saunders.

Endocrinopatias atípicas caninas e felinas



Ghita Benckekroun, DVM
*Universidade of Cambridge,
Departamento de Medicina
Veterinária, Cambridge, Reino Unido*

A Dr.^a Benckekroun licenciou-se na Escola de Medicina Veterinária de Alfort, em 2004. Mais tarde, trabalhou no Departamento de Medicina Interna da respectiva Escola, com especial interesse em Endocrinologia. Em 2009, transitou para a Universidade de Cambridge, onde actualmente completa uma residência em Medicina Interna.



Dan Rosenberg, DVM, PhD
*Escola Veterinária Nacional,
Alfort, França*

O Dr. Rosenberg licenciou-se na Escola de Medicina Veterinária de Alfort em 1994 onde, actualmente, é Docente Sénior de Medicina Interna. Para além disso, está particularmente envolvido na consulta de Endocrinologia e Medicina Interna.

❖ Introdução

Certas endocrinopatias caninas e felinas raramente são diagnosticadas, situação que se pode dever ao facto de serem raras, mas também ao subdiagnóstico. Os conhecimentos existentes sobre uma determinada doença exercem um efeito nítido na frequência do seu diagnóstico. Neste artigo são analisadas algumas das mais invulgares patologias hormonais. Não pretende ser uma avaliação exaustiva, mas sim um resumo de algumas endocrinopatias ditas “emergentes”, centrando-se no hiperaldosteronismo felino, na acromegalia felina, na diabetes insípida central, no nanismo hipofisário e no hipoparatiroidismo primário. A etiologia,

apresentação clínica, diagnóstico e o tratamento de cada doença serão igualmente discutidos.

❖ Hiperaldosteronismo primário felino

O hiperaldosteronismo primário é uma endocrinopatia felina emergente. Inicialmente descrito em relatórios de casos clínicos, tem sido, recentemente, alvo de estudos de caso retrospectivos (1-2). A maioria dos casos deve-se a um tumor adrenal unilateral (adenoma/ adenocarcinoma), mas também foram descritos tumores bilaterais, tumores adrenocorticais mistos (secretores de aldosterona e progesterona) e hiperplasia bilateral (1). A sintomatologia apresentada pelos gatos com hiperaldosteronismo primário pode ser frustrante, sendo os sinais clínicos mais comuns: debilidade, ventroflexão da cabeça e pescoço (**Figura 1**), poliúria/polidipsia e alterações cardíacas ou oculares associadas a hipertensão arterial (1-2). Dois sinais paraclínicos sugestivos de hiperaldosteronismo são hipertensão arterial conjugada com hipocalcemia associada a uma concentração sérica de sódio normal ou aumentada. Também é comum detectar, em simultâneo, insuficiência renal (2).

O diagnóstico definitivo do hiperaldosteronismo primário é estabelecido por comparação dos níveis de aldosterona circulante com a actividade basal da renina plasmática, através de uma amostra recolhida durante um episódio de hipocalcemia. O objectivo consiste em demonstrar a secreção independente de aldosterona pela zona glomerular do córtex adrenal. Uma redução

➔ PONTOS-CHAVE

- ➔ O diagnóstico diferencial de hipertensão arterial sistémica no gato deve incluir hiperaldosteronismo.
- ➔ Em gatos a acromegalia felina é uma causa subdiagnosticada de diabetes *mellitus*, sobretudo nos casos insulino-resistentes.
- ➔ Por vezes surgem problemas práticos durante a realização dos testes de diagnóstico para a diabetes insípida central.
- ➔ O nanismo hipofisário canino pode ser tratado através da administração de progestagénios.
- ➔ Em animais com hipocalcemia, a presença de uma catarata característica é fortemente sugestiva de hipoparatiroidismo.

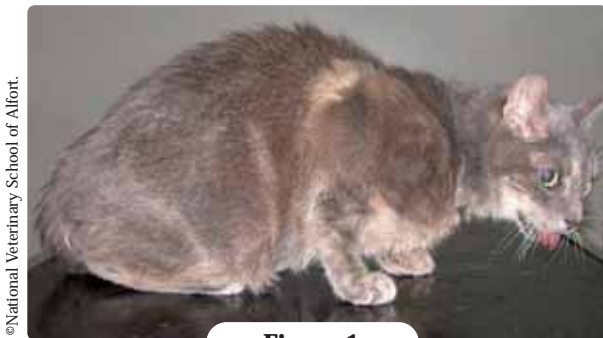


Figura 1.

Fraqueza generalizada num gato com hiperaldosteronismo primário.

grave da actividade da renina plasmática (ARP), em conjunto com níveis séricos de aldosterona normais ou aumentados, confirma a presença de hiperaldosteronismo primário (1). No hiperaldosteronismo secundário (ex. dieta com baixo teor de sódio, insuficiência cardíaca, insuficiência renal), o aumento da aldosterona sérica reflecte o aumento da actividade da renina. Infelizmente, o doseamento da ARP não está amplamente disponível, o que prejudica o diagnóstico das formas mais subtis da doença.

A origem do hiperaldosteronismo primário pode ser determinada por imagiologia das glândulas adrenais. Caso seja detectado um tumor, a pesquisa deverá ser alargada para verificar a existência de metástases. As glândulas adrenais simétricas, com uma forma normal, em geral, indicam hiperplasia bilateral. A adrenalectomia constitui, provavelmente, o tratamento de eleição para a maioria dos casos de hiperaldosteronismo primário (desde que não sejam detectadas metástases). Os tempos de sobrevivência registados após a ressecção cirúrgica (exceptuando as complicações perioperatórias) são habitualmente bons (3,4). Se os donos não autorizarem a cirurgia, poder-se-á recorrer a um tratamento paliativo, com dois objectivos principais: correcção da hipocalcemia e controlo da hipertensão arterial. A correcção da hipocalcemia consiste na suplementação com potássio (gluconato de potássio: 2-6mmol/gato BID PO), associada a espironolactona em caso de tratamento prolongado (2,5 a 5mg/gato SID ou BID PO), uma vez que antagoniza a aldosterona. Em animais com hipertensão marcada qualquer agente anti-hipertensivo (ex. amlodipina 0,125 a 0,250mg/kg SID PO) poderá ser considerado.

❖ Acromegalia felina

Durante muito tempo a acromegalia felina foi considerada extremamente rara (5). No entanto, publicações

recentes contrariam esta percepção, afirmando que a incidência da doença é significativa em gatos diabéticos (5, 6). É provocada por um tumor hipofisário (em geral, de grandes dimensões) que secreta, espontaneamente, hormona do crescimento (GH – *Growth Hormone*) (5, 6). Até à data, só existe um exemplo publicado de um caso semelhante no cão. Habitualmente, a acromegalia canina tem origem na glândula mamária e é regulada pela progesterona (8). Não existe uma predisposição racial aparente, mas afecta sobretudo gatos machos com idade avançada (idade média: 10 anos). Tipicamente, esta patologia está associada a uma elevada resistência à insulina e a alterações morfológicas, como um aumento de peso inexplicável, sinais cardiovasculares (devido a cardiomiopatia hipertrófica), organomegalia abdominal (hepatomegalia, nefromegalia, esplenomegalia, etc.), estridor laríngeo secundário a extensão laringofaríngea, prognatismo inferior ou aumento do espaço interdentário (**Figura 2**), crescimento acelerado das unhas, espondilose, artropatias (5), etc. Por último, podem existir distúrbios neurológicos ou comportamentais devido a um macroadenoma hipofisário. No entanto, limitar a suspeita de acromegalia a estes contextos clínicos específicos, provavelmente de aparecimento tardio, traduz-se no subdiagnóstico da doença. As formas relativamente assintomáticas, com expressão clínica limitada à diabetes *mellitus*, também devem ser consideradas.

O doseamento do factor de crescimento de insulina 1 (IGF-1) desempenha um papel fundamental no diagnóstico da acromegalia. Mais estável do que a GH e exigindo condições pré-analíticas menos estritas, este teste encontra-se disponível em muitos laboratórios e é considerado um bom reflexo da secreção de GH hipofisária durante um período de, pelo menos, 24h. A análise de IGF-1 é sensível, o que permite excluir, de forma razoável, a acromegalia num gato diabético se o IGF-1 sérico estiver dentro dos limites normais. No entanto, a sua especificidade continua a ser discutível (6, 7, 9) pelo que o diagnóstico deverá ser confirmado através de outros exames, como por exemplo a imagiologia cerebral (TAC ou RM). Podem ser consideradas duas abordagens terapêuticas: tratamento etiológico ou controlo paliativo da resistência à insulina. A primeira opção inclui radioterapia ou cirurgia. Até à data, a radioterapia tem provado ser a mais eficaz (10), permitindo, muitas vezes, reduzir a necessidade de insulina e limitar o crescimento do tumor. A hipofisectomia (por via convencional ou criocirurgia) constitui uma alternativa à radioterapia (11). O seu resultado depende bastante da competência do

cirurgião. Se o dono recusar o tratamento etiológico, é possível controlar a insulino-resistência dos gatos com acromegália e diabetes *mellitus*, através da administração de duas doses diárias elevadas de insulina (6).

❖ Diabetes insípida central

A diabetes insípida central (DIC) é provocada pela ausência de secreção da hormona antidiurética (ADH ou vasopressina). A DIC é diagnosticada com maior frequência no cão, mas também têm sido registados alguns casos no gato (12). São descritas as formas completa ou parcial, em função da ausência ou presença inadequada (e, por consequência, insuficiente) da secreção de ADH. A causa mais comum da DIC é a neoplasia da região hipotálamo-hipofisária (13). Outras causas incluem lesões inflamatórias, infecciosas ou traumáticas. Foram observados casos iatrogénicos após hipofisectomia para o tratamento da doença de Cushing, assim como casos idiopáticos.

O principal sinal clínico associado à DIC é a presença de poliúria/polidipsia e, por vezes, de sinais neurológicos. A poliúria/polidipsia está associada a urina hipostenúrica ($< 1,010$) e a baixa osmolaridade urinária ($U_{osm} < 290 \text{ mOsm/kg}$). A bioquímica pode revelar hipernatremia (normalmente ligeira). No entanto, em caso de privação de água ou adipsia devido a lesão no centro da sede, poderá estar presente hipernatremia elevada que pode originar encefalopatia hiperosmolar. O exame preferencial para confirmar a DIC é o teste de privação de água. Durante a fase de preparação para o teste (realizado sob monitorização médica em ambiente hospitalar) a ingestão de água deve ser reduzida progressivamente ao longo de vários dias (3 a 7 dias para uma redução de 50%) de modo a restaurar o gradiente cortico-medular renal. Após 12h de jejum, o acesso à água deve ser negado, procedendo-se à recolha de amostras de plasma e de urina de hora a hora, para medição da osmolalidade, volume e densidade urinária. O animal também deve ser pesado com a mesma periodicidade. O teste deverá ser descontinuado em caso de perda de peso corporal superior a 3-5%, aumento da uremia ou natremia, aparecimento de sinais neurológicos ou densidade urinária específica superior a 1,030. Se a osmolalidade urinária (ou densidade urinária) permanecer baixa apesar da estimulação osmótica adequada (sinais de desidratação ou osmolalidade plasmática $> 305 \text{ mOsm/kg}$), o resultado é compatível com diabetes insípida, devendo ser administrada ADH para estabelecer a distinção entre as formas central e nefrogénica. Na diabetes insípida central completa, a densidade ou osmolalidade urinária



Figura 2.

Prognatismo inferior com espaçamento interdental num gato com acromegalia.

duplica após a administração de ADH, enquanto na forma parcial apenas revela um aumento moderado (aproximadamente 15%). Na diabetes insípida nefrogénica, o aumento será mínimo ou mesmo inexistente. No entanto, este diagnóstico apresenta um risco: se a restrição de água imposta durante o período preparatório for insuficiente para restaurar o gradiente cortico-medular e permitir uma resposta à ADH, a densidade urinária específica poderá não aumentar independentemente da causa da poliúria/polidipsia. Esta ausência pode levar a um diagnóstico errado de diabetes insípida nefrogénica.

Uma forma mais directa de diagnosticar a DIC consiste na estimulação da secreção de ADH através da perfusão de uma solução salina hipertónica. Procede-se à administração de uma solução de NaCl a 20% a $0,03 \text{ ml/kg/min}$ durante 2h medindo-se a ADH e a osmolaridade plasmática de 20 em 20 minutos. Este teste permite um diagnóstico mais rigoroso de alguns casos de DIC parcial, mas apresenta riscos mais graves. O tratamento baseia-se na administração de um análogo da vasopressina (desmopressina) por via tópica ocular (1 gota no saco conjuntival TID) ou via oral ($0,1$ a $0,2 \text{ mg}$ por animal SID-TID). Na ausência de lesão hipofisária, o prognóstico é favorável, com remissão clínica completa se o tratamento for administrado correctamente.

❖ Nanismo hipofisário

Qualquer organogénese anómala da hipófise pode conduzir a um defeito na secreção de uma ou mais hormonas hipofisárias. O nanismo tem sido descrito no cão, com alguma predisposição racial e, ocasionalmente, no gato. A transmissão autossómica recessiva associada a pan-hipopituitarismo, com poupança da função corticotrófica, foi descrita no Pastor Alemão (14). Os animais afectados são habitualmente apresentados com 2 a 5 meses de idade, crescimento proporcional

retardado (**Figura 3**), atraso mental, pelagem de cachorro persistente, alopecia do tronco, hiperpigmentação cutânea, descamação, etc. O nanismo desproporcionado (cabeça e tronco normais e membros curtos) é mais sugestivo de hipotireoidismo. O criptorquidismo está muitas vezes presente no macho, enquanto as fêmeas evidenciam anestro persistente. Em geral, os animais permanecem bem até aos 2-3 anos de idade, altura em que os sinais sistémicos começam a manifestar-se, por vezes, relacionados com doença renal. O diagnóstico pode ser presumido com base nos níveis baixos de IGF-1 ou GH, mas o diagnóstico definitivo requer um teste de estimulação. A GHRH (hormona libertadora da hormona do crescimento $1\mu\text{g/kg}$) ou os alfa-agonistas (clonidina $10\mu\text{g/kg}$ ou xilazina $100\mu\text{g/kg}$) podem ser utilizados para estimular a secreção da GH. É necessário dosear a GH imediatamente antes, 20 e 30 minutos após a administração endovenosa. Se não se verificar um aumento nos níveis de GH, este facto confirma o diagnóstico. As outras funções hipofisárias (tireotrofina, gonadotrofina, corticotrofina e prolactina) podem ser avaliadas através de um teste combinado de estimulação hipofisária (15). A imagiologia médica da hipófise revela, frequentemente, a presença de quistos na bolsa de Rathke.

A GH canina não está disponível para o tratamento do nanismo, mas a GH suína tem sido usada com esse fim ($0,1-0,3\text{UI/kg SC}$ 3 vezes por semana com monitorização da glucose sérica e GH). Não foi ainda relatada a utilização de GH recombinante humana. Os benefícios em termos do crescimento dependem da fase de desenvolvimento das cartilagens no início do tratamento. No entanto, observam-se melhorias dos sinais clínicos cutâneos ao fim de 6-8 semanas.

Uma alternativa terapêutica consiste na utilização de progestagénios para estimular a secreção da hormona de crescimento do tecido mamário (16, 17). O acetato de medroxiprogesterona ($2,5-5\text{mg/kg}$ de 3 em 3 semanas e, posteriormente, de 6 em 6 semanas SC), assim como a proligestona (10mg/kg SC de 3 em 3 semanas) têm demonstrado induzir melhorias clínicas. Nas fêmeas, deve ser recomendada uma ovariectomia antes de iniciar o tratamento para limitar o risco de piómetra.

Por último, deve ser prescrita, em paralelo, a correcta substituição com levotiroxina, nos casos com hipotireoidismo concomitante. O tratamento adequado melhora a qualidade de vida dos animais afectados, desde que seja precocemente iniciado.

Hipoparatiroidismo primário

O hipoparatiroidismo primário é provocado pela

destruição (ou atrofia) das glândulas paratiróides. A forma espontânea é mais comum no cão do que no gato. Na maioria dos casos a etiologia é provavelmente imuno-mediada (18). Em situações raras, é secundária à destruição das glândulas paratiróides por um tumor na região cervical. O hipoparatiroidismo iatrogénico pode ser provocado por danos cirúrgicos nas paratiróides (ex. durante uma tiroidectomia). A deficiência de hormona paratiróide (PTH) é responsável por hipocalcemia e hiperfosfatemia moderada. De um modo geral, os cães afectados têm entre 6 meses e 13 anos de idade, incidindo com maior frequência nas seguintes raças: Caniche, Golden Retriever, Schnauzer, Pastor Alemão e Terrier (18).

Os sintomas neurológicos, incluindo tetania, convulsões, fasciculações e tremores são frequentes, enquanto que a debilidade e a ataxia são manifestações menos comuns. Por vezes são observáveis sinais precoces de hipocalcemia, ansiedade e, ocasionalmente, agressão, provavelmente devido a dor muscular. Tem sido igualmente relatado o comportamento de esfregar a face no solo ou com as patas, que se considera decorrer da contracção dos músculos masseter e temporal. Em alguns casos, observa-se uma catarata típica de hipocalcemia crónica: imatura, cortical, difusa e ponteadada, que é característica do hipoparatiroidismo associado a hipocalcemia (**Figura 4**) (18, 19).

O doseamento concomitante dos níveis de fósforo pode fornecer provas diagnósticas adicionais. Na verdade, a combinação da hipocalcemia e da hiperfosfatemia, para além dos casos de insuficiência renal, é muito sugestiva de hipoparatiroidismo. Para confirmar o diagnóstico, é suficiente a demonstração de uma concentração plasmática de PTH reduzida ou indetectável num animal hipocalcémico (18, 20). Nas restantes causas de hipocalcemia, o ciclo de regulação do cálcio é preservado e a concentração plasmática de PTH aumenta.

Se o animal apresentar tetania ou convulsões, o tratamento com cálcio endovenoso deve ser iniciado de imediato e com carácter urgente (18, 20). Assim que estes sintomas estejam controlados, a terapêutica deve ser continuada com cálcio e vitamina D por via oral. De início, devem ser administrados em simultâneo, uma vez que a absorção intestinal do cálcio depende da vitamina D e, por conseguinte, não é muito eficaz no princípio do tratamento. O cálcio administrado em grandes quantidades permite uma absorção passiva, podendo depois ser progressivamente reduzido até ser descontinuado por completo. O tratamento a longo prazo envolve a administração de vitamina D, disponível em preparações



Figura 3.

Pastor Alemão fêmea de 2 anos, com atraso de crescimento e sinais cutâneos devidos a nanismo hipofisário.



Figura 4.

Catarata ponteadada num cão com hipoparatiroidismo primário.

diferentes. Dever-se-á optar pela forma 1- α -hidroxilada da vitamina D, uma vez que a hidroxilação requer a presença de PTH. As melhores preparações são o calcitriol e o alfacalcidol; ambos são facilmente eliminados, permitindo a rápida alteração da dosagem. O objectivo não é manter a concentração sanguínea de cálcio normal, pois pode induzir a formação de precipitados irregulares de cálcio em presença de hiperfosfatemia concomitante. Por conseguinte, é preferível uma hipocalcemia ligeira. A monitorização regular é essencial no decurso do tratamento para prevenir hipercalcemia ou hiperfosfatemia. À data da redacção do presente artigo, não existiam dados publicados sobre a utilização da PTH recombinante

humana no cão. O prognóstico é favorável se o tratamento for bem equilibrado. Actualmente, não existe nenhum tratamento que permita uma compensação total das acções da PTH, por isso o tratamento com vitamina D não pode substituir os efeitos protectores renais da PTH contra a hiper calciúria ou respectivos efeitos nos ossos.

Conclusão

Certas endocrinopatias são raras, o que não significa que não possam ocorrer. Um bom conhecimento dos sinais clínicos tipicamente apresentados, assim como uma abordagem sistemática ajudam o Médico Veterinário a ser bem sucedido nestes casos interessantes e complexos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ash RA, Harvey AM, Tasker S. Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. *J Feline Med Surg* 2005; 7(3): 173-182.
- Javadi S, Djajadiningrat-Laanen SC, Kooistra HS, et al. Primary hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats. *Domest Anim Endocrinol* 2005; 28(1): 85-104.
- MacKay AD, Holt PE, Sparkes AH. Successful surgical treatment of a cat with primary aldosteronism. *J Feline Med Surg* 1999; 1(2): 117-122.
- Rose SA, Kyles AE, Labelle P, et al. Adrenalectomy and caval thrombectomy in a cat with primary hyperaldosteronism. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007; 43(4): 209-214.
- Elliott DA, Feldman EC, Koblik PD, et al. Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insulin resistance. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216(11): 1765-1768.
- Niessen SJ, Petrie G, Gaudiano F, et al. Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy? *J Vet Intern Med* 2007; 21(5): 899-905.
- Berg RI, Nelson RW, Feldman EC, et al. Serum insulin-like growth factor-I concentration in cats with diabetes mellitus and acromegaly. *J Vet Intern Med* 2007; 21(5): 892-898.
- Fracassi F, Gandini G, Diana A, et al. Acromegaly due to a somatotroph adenoma in a dog. *Domest Anim Endocrinol* 2007; 32(1): 43-54.
- Starkey SR, Tan K, Church DB. Investigation of serum IGF-I levels amongst diabetic and non-diabetic cats. *J Feline Med Surg* 2004; 6(3): 149-155.
- Dunning MD, Lowrie CS, Bexfield NH, et al. Exogenous insulin treatment after hypofractionated radiotherapy in cats with diabetes mellitus and acromegaly. *J Vet Intern Med* 2009; 23(2): 243-249.
- Meij BP, Auriemma E, Grinwis G, et al. Successful treatment of acromegaly in a diabetic cat with transsphenoidal hypophysectomy. *J Feline Med Surg* 2010; 12(5): 406-410.
- Aroch I, Mazaki-Tovi M, Shemesh O, et al. Central diabetes insipidus in five cats: clinical presentation, diagnosis and oral desmopressin therapy. *J Feline Med Surg* 2005; 7(6): 333-339.
- Harb MF, Nelson RW, Feldman EC, et al. Central diabetes insipidus in dogs: 20 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1996; 209(11): 1884-1888.
- Andresen E, Willeberg P. Pituitary dwarfism in German shepherd dogs: additional evidence of simple, autosomal recessive inheritance. *Nord Vet Med* 1976; 28(10): 481-486.
- Kooistra HS, Voorhout G, Mol JA, et al. Combined pituitary hormone deficiency in German shepherd dogs with dwarfism. *Domest Anim Endocrinol* 2000; 19(3): 177-190.
- Kooistra HS, Voorhout G, Selman PJ, et al. Progestin-induced growth hormone (GH) production in the treatment of dogs with congenital GH deficiency. *Domest Anim Endocrinol* 1998; 15(2): 93-102.
- Knottenbelt CM, Herrtage ME. Use of prolactin in the management of three German shepherd dogs with pituitary dwarfism. *J Small Anim Pract* 2002; 43(4): 164-170.
- Feldman EC, Nelson RW. Hypocalcemia and primary hypoparathyroidism. In: Feldman EC, editor. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 497-515.
- Russell N, Bond K, Robertson I, et al. Primary hypoparathyroidism in dogs: a retrospective study of 17 cases. *Aust Vet J* 2006; 84(8): 285-290.
- Henderson AK, Mahony O. Hypoparathyroidism. *Comp Cont Educ Pract* 2005; 27(4): 270-287.

Alopécia endócrina no cão



Fabia Scarampella,
DVM, MSc, Dipl.ECVD
Studio Dermatologico Veterinario,
Milão, Itália

A Dr.^a Scarampella recebeu o diploma do Colégio Europeu de Dermatologia Veterinária, em 2000. Em 2007 concluiu o Mestrado em Medicina Baseada em Evidências e Metodologia de Investigação em Cuidados de Saúde. Co-autora do livro "Manuale pratico di Dermatologia Veterinaria", publicou também manuais e revistas científicas. Actualmente, é Presidente da Sociedade Italiana de Dermatologia Veterinária (SIDEV), coordenadora científica do Currículo de Dermatologia da Scuola di Formazione Veterinaria Post Universitaria e trabalha como profissional liberal exclusivamente na área da dermatologia veterinária. A Dr.^a Scarampella exerce igualmente funções de consultora e co-criadora do website de dermatologia veterinária www.teledermvet.com.

PONTOS-CHAVE

- ➔ A alopecia simétrica não pruriginosa do cão é uma patologia clínica habitualmente associada a endocrinopatias, neoplasia funcional das gónadas, displasia folicular e alopecia idiopática.
- ➔ Embora sejam pouco prováveis, as doenças infecciosas que afectam o folículo piloso, nomeadamente a demodicose, também devem ser excluídas.
- ➔ É aconselhável realizar uma ecografia em cadelas que apresentem a vulva aumentada e ginecomastia, bem como em machos criptórcidos ou com alteração da consistência/dimensões dos testículos.
- ➔ Os exames laboratoriais iniciais devem incluir hematologia, hemograma e análise de urina.
- ➔ Deve ser efectuada a avaliação dinâmica da função tiroideia após qualquer teste da função adrenal.
- ➔ A biopsia cutânea pode ajudar a identificar displasia folicular ou uma alopecia idiopática (Alopecia X).

Introdução

O folículo piloso é influenciado de diversas formas pela actividade hormonal sendo capaz, por si só, de sintetizar e converter um grande número de hormonas. No rato, foi demonstrado que o estradiol, a testosterona e os esteróides produzidos pelas glândulas adrenais retardam o início da anagénesse (crescimento activo), enquanto que as hormonas da tiróide aceleram a actividade folicular (1). No cão, algumas endocrinopatias (hipotireoidismo, hipercortisolismo), a neoplasia funcional das gónadas (hiperestrogenismo) e certas displasias foliculares (alopecia cíclica da virilha) estão associadas a alterações do ciclo folicular e evidenciam alopecia simétrica.

O objectivo deste artigo é apresentar um resumo actualizado da patogénese e sinais dermatológicos das doenças hormonais responsáveis por alterações do ciclo folicular, bem como uma abordagem diagnóstica em cães com alopecia simétrica não pruriginosa.

Hipotireoidismo

Os receptores das hormonas da tiroide estão presentes em todos os tecidos. Na pele, os receptores são especialmente abundantes nos sebócitos, nas células da bainha folicular externa e na papila dérmica. Por isso, a tiróide exerce uma influência significativa sobre o ciclo folicular piloso e sobre a produção de sebo. As hormonas da tiróide também controlam a lipogénese e os níveis séricos e cutâneos de ácidos gordos. Adicionalmente, estimulam a proliferação de fibroblastos e a síntese de colagénio e, através da regulação da síntese e do catabolismo dos glicosaminoglicanos, influenciam a espessura da derme.

A tiróide produz tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) na proporção de 4:1. Na circulação, estas hormonas encontram-se principalmente ligadas às proteínas plasmáticas, o que favorece o seu armazenamento e a regulação da sua concentração sérica. Menos de 0,05% de T4 e menos de 0,5% de T3 estão presentes no sangue na forma livre (2). A forma livre da T4 (fT4) entra nas células alvo onde 80% é convertida na forma livre de T3 (fT3), uma forma biologicamente activa.

O hipotireoidismo é a endocrinopatia mais comum no cão. Esta patologia pode ter origem congénita ou adquirida. O hipotireoidismo adquirido pode ser primário ou secundário. O hipotireoidismo primário resulta da produção insuficiente de hormonas pela tiróide, enquanto que na forma secundária a disfunção glandular decorre de uma produção insuficiente da TSH hipofisária.

A tiroidite auto-imune é, sem dúvida, a causa mais comum do hipotireoidismo primário adquirido, muitas vezes associada à presença de anticorpos anti-tiroglobulina (AcTG) na circulação. No entanto, a presença de AcTG por si só, não confirma a disfunção da tiróide. A segunda causa mais comum de hipotireoidismo primário adquirido é a degeneração idiopática da tiróide, observando-se uma substituição gradual do parênquima glandular por tecido adiposo/fibroso, com ausência de um infiltrado inflamatório. O hipotireoidismo secundário é muito raro e tem sido observado em associação com a neoplasia hipofisária. Nestes casos, o hipotireoidismo é acompanhado por sinais relacionados com doenças concomitantes, como doença de Addison, diabetes insipidus e disfunção reprodutiva.

Os sinais clínicos observados em pacientes com hipotireoidismo são fundamentais para o diagnóstico; o valor preditivo dos testes da função hormonal aumenta quando combinados com os dados resultantes do exame clínico. Verificam-se alterações cutâneas em 60-80% dos cães com hipotireoidismo (3-4). Estas incluem alopecia simétrica bilateral, pelagem em mau estado, queda de pêlo e crescimento piloso lento (5), pele hiperpigmentada e fria ao toque, dermatite descama-

tiva associada a queratose folicular (*follicular casts*) e otite ceruminosa externa. A hipotricose e a alopecia são particularmente evidentes nas áreas submetidas a traumas, tais como pontos de pressão: períneo, cauda, cana do nariz e pescoço (**Figura 1**). É importante referir que os Setters Irlandeses podem apresentar hipotricose devido à retenção de pêlos em telogénese (repouso), pelo que nestes indivíduos a pelagem pode tornar-se mais clara. A perda de cor resulta, provavelmente, da acção dos factores ambientais nos pêlos retidos nos folículos pilosos mais tempo do que o normal.

A ausência da hormona da tiróide também conduz a uma actividade reduzida dos fibroblastos e à alteração do metabolismo do colagénio. As feridas cutâneas cicatrizam mais lentamente e em áreas sujeitas a trauma pode ser observada uma deposição excessiva de tecido fibroso. Em cães com hipotireoidismo, devido ao catabolismo mais lento dos glicosaminoglicanos, o ácido hialurónico em excesso acumula-se na derme, conduzindo à retenção de água. O mixedema resultante confere à pele uma maior espessura e uma temperatura inferior.

Os sinais clínicos sistémicos mais comuns do hipotireoidismo são: sonolência, baixa resistência ao exercício físico e tendência dos indivíduos afectados para sofrerem mais com o frio. A bradicardia é um sinal clínico frequente. Também se observam alterações oculares, como lipidose corneal, queratoconjuntivite seca e ulceração corneal. As cadelas com hipotireoidismo apresentam, frequentemente, anestro persistente e infertilidade, enquanto que os machos podem ter problemas na espermatogénese. A ginecomastia e a

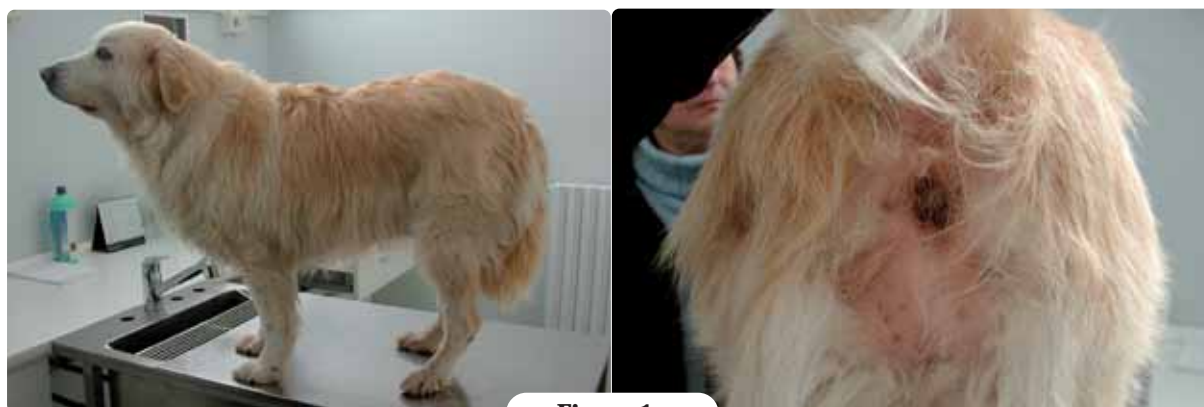


Figura 1.

Hipotireoidismo numa cadela Golden Retriever (esquerda). Observe-se a alopecia perineal (direita).

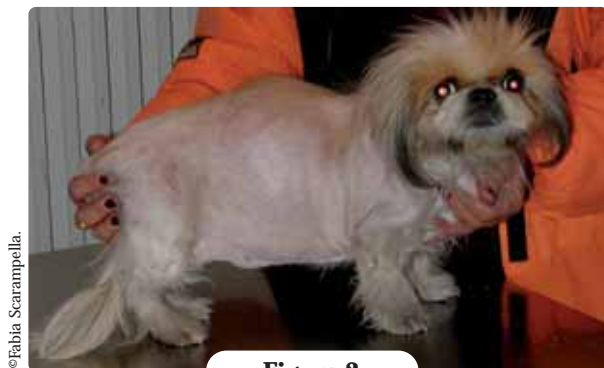


Figura 2.

Alopécia bilateral simétrica num Shih Tzu de 7 anos com hipercortisolismo.



Figura 3.

Alopécia, comedões e diminuição da espessura da pele ventral no mesmo cão.

galactorreia são constatadas em 25% das cadelas não esterilizadas e, ocasionalmente, em fêmeas e machos esterilizados. Este fenómeno deve-se, provavelmente, a um aumento dos níveis séricos de prolactina induzida pela sobreprodução de TRH. Os indivíduos com hipotireoidismo evidenciam, frequentemente, anemia ligeira não regenerativa e defeitos na função plaquetária. A pioderma recorrente é também uma complicação comum.

❖ Hipercortisolismo

Os glicocorticóides influenciam o crescimento do pêlo e a pigmentação folicular através da ligação a receptores intracelulares específicos existentes nas células da epiderme interfolicular e nas células basais dos folículos pilosos. Embora tenha sido demonstrado, no rato, que a supressão destas hormonas exerce um efeito significativo no crescimento folicular (6), ainda não é conhecido o mecanismo molecular responsável por este efeito no cão. O hipercortisolismo pode dever-se à produção excessiva de cortisol pelas glândulas adrenais (hipercortisolismo espontâneo) ou ocorrer em sequência da administração de quantidades excessivas de cortisol (forma iatrogénica). No hipercortisolismo espontâneo, a doença é provocada por uma neoplasia do lobo frontal ou, mais raramente, do lobo intermédio da hipófise ou pela presença de tumores adrenais. A forma hipofisária representa 80-85% de todos os casos de hipercortisolismo espontâneo. A hipófise produz ACTH em excesso o que provoca hiperplasia bilateral de ambas as glândulas adrenais, em particular da *zona fasciculata* e *reticularis*. Consequentemente, as glândulas adrenais produzem quantidades excessivas de cortisol.

As neoplasias adrenais funcionais representam 15-20% dos casos de hipercortisolismo espontâneo no cão. Habitualmente, estas neoplasias (adenomas ou adenocarcinomas) são unilaterais, não responsivas ao mecanismo de controlo do eixo hipotálamo-hipófise e produzem autonomamente grandes quantidades de cortisol. Geralmente, ocorre atrofia da glândula adrenal contralateral.

O hipercortisolismo iatrogénico resultante de administração oral, parenteral ou tópica prolongada de cortisona, apresenta a maioria dos sinais clínicos observados na forma espontânea da doença, bem como supressão das funções adrenais e elevação das enzimas hepáticas.

O hipercortisolismo espontâneo é observado em cães adultos, com maior incidência em animais mais velhos. Os sinais clínicos resultam, sobretudo, de quantidades excessivas de cortisol. Estes sinais são inúmeros e o seu aparecimento é condicionado por diversos factores, em particular pela localização da neoplasia (hipófise ou adrenal), idade e raça do indivíduo afectado. Nos cães afectados por um adenoma hipofisário, os sinais clínicos tendem a manifestar-se gradualmente, enquanto que nos cães afectados por um carcinoma hipofisário ou neoplasia adrenal, o aparecimento dos sinais clínicos é muito mais rápido. Os indivíduos de idade avançada são mais sensíveis aos efeitos catabólicos dos glicocorticóides, pelo que os sintomas se manifestam com maior rapidez do que nos animais mais jovens. De um modo geral, as raças de pequeno porte manifestam a doença de forma clássica e com um maior número de sinais clínicos do que as raças de maior porte.

**Figura 4.**

Placas ulceradas firmes no pescoço de um cão com calcinose cutânea (hipercortisolismo iatrogénico).

**Figura 5.**

Alopécia e ginecomastia numa cadela Bulldog com quistos ovários.

A poliúria/polidipsia (PU/PD) constitui o sintoma inicial mais comum e pode preceder as manifestações cutâneas típicas da doença, durante 6 a 12 meses. Os sinais cutâneos, como perda de brilho da pelagem, presença de escamas secas e hipotricose ligeira, podem ser observados inicialmente. Com o tempo, são detectáveis alterações na pigmentação da pelagem e alopecia simétrica bilateral (**Figura 2**). A pele dos cães afectados por hipercortisolismo é fina, hipotónica e não elástica (**Figura 3**). Pode observar-se flebectasia, presença de equimose e petéquias na sequência de trauma ligeiro, descamação, comedões e calcinose cutânea (especialmente na forma iatrogénica). A calcinose cutânea é habitualmente observada na parte posterior do pescoço, zonas axilar e inguinal, manifestando-se como placas e pápulas esbranquiçadas e duras. Com o passar do tempo, as placas tornam-se ulceradas e muito pruriginosas (**Figura 4**). A pioderma e a demodicose são complicações habitualmente associadas a esta doença hormonal. Nos cães com hipercortisolismo, a pioderma manifesta-se tipicamente pela presença de pústulas alongadas, não foliculares e ligeira inflamação. As infecções revelam uma resposta fraca à antibioterapia.

❖ Hiperestrogenismo

Os estrogénios são produzidos sobretudo pelos ovários e, em ambos os sexos, pelo córtex adrenal, fígado e glândulas mamárias. Os folículos pilosos, por si só, conseguem sintetizar estrogénios a partir dos androgénios por acção enzimática. Os estrogénios são moduladores poderosos do crescimento folicular, abrandam o início da anagénesse e mantêm o folículo em telogénese (7-8).

O hiperestrogenismo responsável por alopecia só foi relatado no cão resultando, normalmente, de quistos ovários. Menos frequentemente, a causa é uma neoplasia ovárica ou testicular secretora de estrogénio. O hiperestrogenismo secundário aos quistos ovários é mais comum no Bulldog Inglês e manifesta-se em animais adultos (2-7 anos). Por outro lado, o hiperestrogenismo secundário à neoplasia ovárica não tem qualquer predisposição racial e manifesta-se em indivíduos de idade avançada.

Os sinais clínicos típicos de ambas as patologias na fêmea são: alopecia simétrica bilateral do períneo e da região inguinal. Nos casos crónicos, a alopecia afecta os pontos de fricção podendo, eventualmente, atingir toda a região torácica. É frequente a presença de inúmeros comedões na pele do abdómen e vulva, com pelagem seca e em mau estado. Habitualmente, as cadelas apresentam alterações do ciclo éstrico, ginecomastia e aumento vulvar (**Figura 5**). A endometrite e, consequentemente, a piometrite são comuns.

O sertolioma (tumor das células de Sertoli nos testículos) pode induzir o aparecimento de alopecia e síndrome de feminização em cerca de 1/3 dos indivíduos afectados. Os cães afectados apresentam níveis plasmáticos de estrogénios elevados; os efeitos desta alteração são cutâneos, hematológicos, prostáticos e comportamentais. Não existe predisposição racial e a doença neoplásica manifesta-se na idade adulta, geralmente em cães de idade avançada. A distribuição da alopecia é semelhante à descrita para as fêmeas.



Figura 6.

Neoplasia testicular secretora de estrogénio: alopecia e ginecomastia tetas num cão com Sertolioma.



Figura 7.

Neoplasia testicular secretora de estrogénio. Observe-se a dermatite linear eritematosa ao longo do prepúcio.

A pele das zonas afectadas apresenta-se hiperpigmentada, com pelagem seca, em mau estado e textura lanosa. O eritema linear ao longo do prepúcio e escroto é um sinal cutâneo sugestivo de hiperestrogenismo (*Figuras 6 e 7*). Outros sinais da patologia são: ginecomastia, prepúcio pendular, pouco interesse pelas fêmeas em cio, hipertrofia prostática, trombocitopenia e anemia.

❖ Protocolo de diagnóstico da alopecia simétrica não pruriginosa

Face a um caso de alopecia simétrica não pruriginosa, todas as doenças bacterianas, fúngicas e parasitárias passíveis de afectar o folículo piloso devem ser consideradas. Assim, o exame microscópico do pêlo pode ser útil na fase inicial do procedimento diagnóstico (*Tabela 1*). Se estas causas forem excluídas, deverá ser considerada a presença de doenças metabólicas, neoplasia funcional das gónadas (neoplasia ovárica ou Sertolioma), quistos ováricos e displasia folicular.

Deve ser efectuado um exame físico geral; se forem observadas alterações nas dimensões e consistência dos testículos, no macho, ou um aumento persistente nas dimensões da vulva e tetas e alterações no ciclo éstrico da fêmea, recomenda-se a realização de uma ecografia testicular ou abdominal com eventual biopsia das gónadas.

Se o exame microscópico detectar alterações do pêlo, como deformações do córtex e presença de melanina (macro-melanossomas), ou se a alopecia for sazonal e

localizada na região das virilhas, é aconselhável proceder a uma biopsia cutânea. O exame histológico permite confirmar a suspeita de displasia folicular associada a anomalias de pigmentação ou alopecia recorrente no flanco.

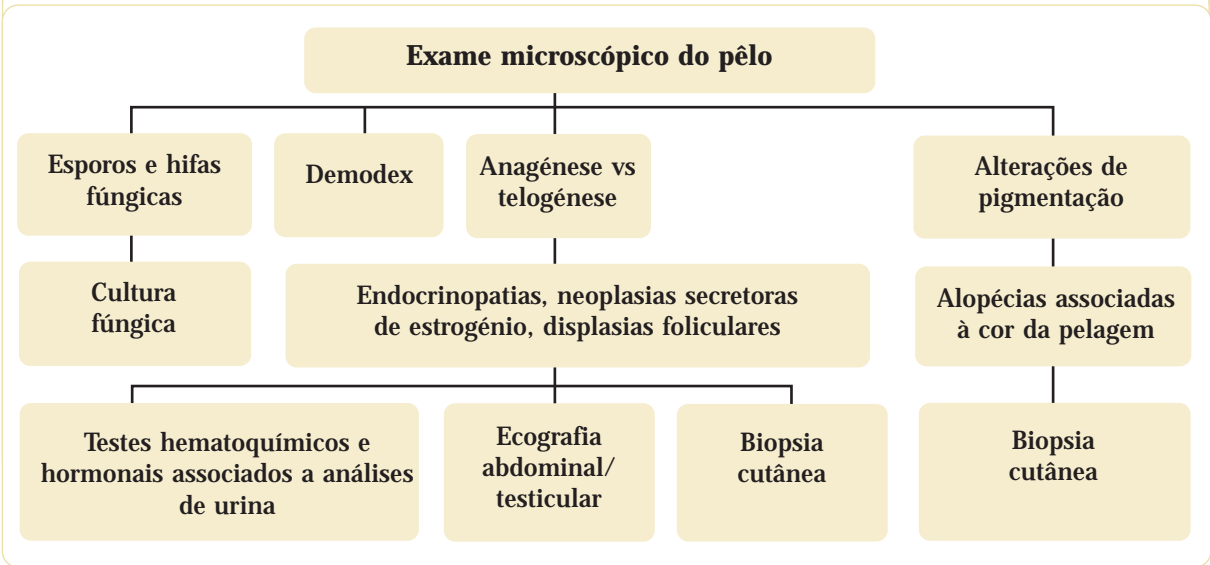
No entanto, se o problema persistir ou estiver associado a sinais sistémicos, como poliúria e/ou polifagia, ou se no exame microscópico forem observados bulbos pilosos maioritariamente em telogénese, deverá ser considerada a presença de hipercortisolismo e hipotireoidismo. O exame laboratorial inicial deve incluir hematologia, hemograma e análise de urina. Estes testes podem demonstrar alterações consistentes com endocrinopatias e excluir outras doenças, como doença renal crónica, diabetes *mellitus* e algumas patologias hepáticas. Nos indivíduos em que as alterações clinicopatológicas são sugestivas de endocrinopatia, a avaliação da função tiroideia deve sempre ser efectuada após a avaliação da função adrenal, uma vez que um aumento do cortisol plasmático pode reduzir os níveis séricos de T4.

As principais alterações clinicopatológicas registadas em cães com hipercortisolismo e hipotireoidismo são apresentadas na *Tabela 2*. Em caso de suspeita de hipercortisolismo, deverão ser considerados testes de rastreio endócrino (9-10) (consultar *Guia destacável nas páginas 47-48*):

Note-se que é possível obter falsos positivos em cada um destes testes, pelo que é extremamente importante interpretar os resultados em conjunto com o historial e a

Tabela 1.

Importância do exame microscópico do pêlo no diagnóstico de alopecia simétrica.



situação clínica do paciente. Nos casos em que o diagnóstico não seja definitivo e o Médico Veterinário pretenda distinguir entre hipercortisolismo e uma hepatopatia primária, é aconselhável proceder à reavaliação do paciente algumas semanas mais tarde, antes de prescrever qualquer tratamento específico.

A ecografia abdominal pode ser útil para visualizar e medir as glândulas adrenais. O comprimento normal (3-7,5mm) varia consoante o tamanho e a raça do cão em causa. A ecografia, por si só, não é suficiente para diagnosticar o hipercortisolismo, mas permite diferenciar entre as formas hipofisária e adrenal. Os cães com um tumor da hipófise apresentam, normalmente, um aumento bilateral simétrico do tamanho da glândula adrenal, por vezes associado a alterações do parênquima, com presença de zonas hiperecogénicas ou hipoecogénicas e perda da delimitação entre o córtex e a medula.

Uma vez excluído o hipercortisolismo, deverão ser efetuados testes endócrinos considerando um diagnóstico de hipotireoidismo (os respectivos testes são descritos em detalhe no artigo sobre *Hipotireoidismo canino* com início na *página 2*). Após exclusão do hipotireoidismo, é aconselhável realizar uma biopsia cutânea para definir, com maior rigor, a existência de alterações compatíveis com displasia folicular ou Alopecia X.

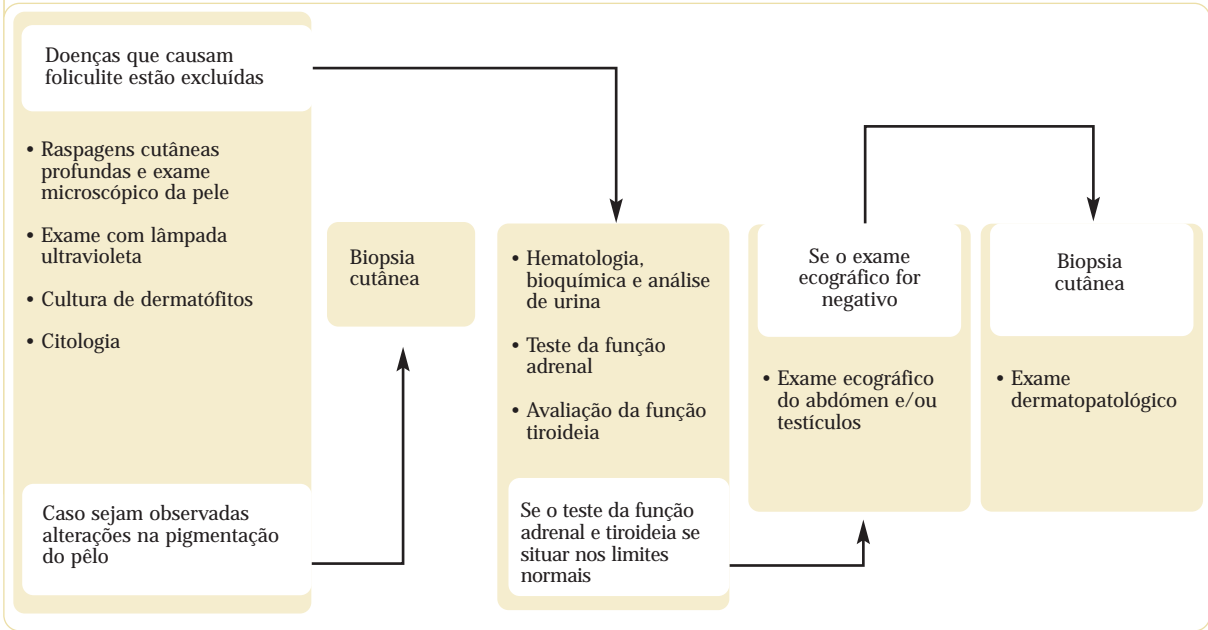
Tabela 2.

Principais alterações clinicopatológicas (por ordem de frequência) observadas no hipercortisolismo e hipotireoidismo canino. Baseado em dados de (9) e (10).

	Hipotireoidismo	Hipercortisolismo
Hemograma	Anemia não regenerativa	Leucocitose e neutrofilia Linfopenia Eosinopenia Monocitose Trombocitose
Perfil bioquímico	↑ Colesterol ↑ Triglicéridos ↑ Fructosamina ↑ Fosfatase alcalina (FAS) ↑ Alanina amino-transferase (ALT)	↑ Fosfatase alcalina (FAS) ↑ Colesterol ↑ Triglicéridos ↑ Alanina amino-transferase (ALT) ↓ Ureia e nitrogénio sanguíneos ↑ Glicose
Análise de urina		Densidade específica < 1.015-1.020 Proteinúria Glicosúria

Tabela 3.

Protocolo de diagnóstico da alopecia bilateral simétrica no cão.



Conclusão

O algoritmo diagnóstico da alopecia simétrica canina é resumido na Tabela 3. A alopecia simétrica não pruriginosa é uma condição clínica habitualmente observada em cães com endocrinopatias sistêmicas

(hipercortisolismo e hipotireoidismo), com neoplasia funcional das gónadas e displasia folicular. Nestes casos, o procedimento de diagnóstico vai depender da probabilidade de cada diagnóstico diferencial definido no decurso do exame físico e dermatológico do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Safer JD, Fraser LM, Ray S, et al. Topical triiodothyronine stimulates epidermal proliferation, dermal thickening, and hair growth in mice and rats. *Thyroid* 2001; 11 (8): 717-724.

2. Larsen PR, Berry MJ. Nutritional and hormonal regulation of thyroid hormone deiodinases. *Annu Rev Nutr* 1995; 15: 323-352.

3. Panciera DL. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1994; 204: 761-767.

4. Dixon RM, Reid SW, Mooney CT. Epidemiological, clinical, hematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. *Vet Rec* 1999; 145: 481-487.

5. Credille KM, Slater MR, Moriello KA, et al. The effects of thyroid hormones on the skin of beagle dogs. *J Vet Intern Med* 2001; 15 (6): 539-546.

6. Paus R, Handjiski B, Czarnetzki BM, et al. A murine model for inducing and manipulating hair follicle regression (catagen): effects of dexamethasone and cyclosporine A. *J Invest Dermatol* 1994; 103 (2): 143-147.

7. Oh HS, Smart RC. An estrogen receptor pathway regulates the telogen-anagen hair follicle transition and influences epidermal cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996; 93: 12525.

8. Smart RC, Oh HS, Chanda S, et al. Effects of 17-beta-estradiol and ICI182780 on hair growth in various strains of mice. *J Invest Dermatol. Symposium Proceedings*. 1999; 4: 285-289.

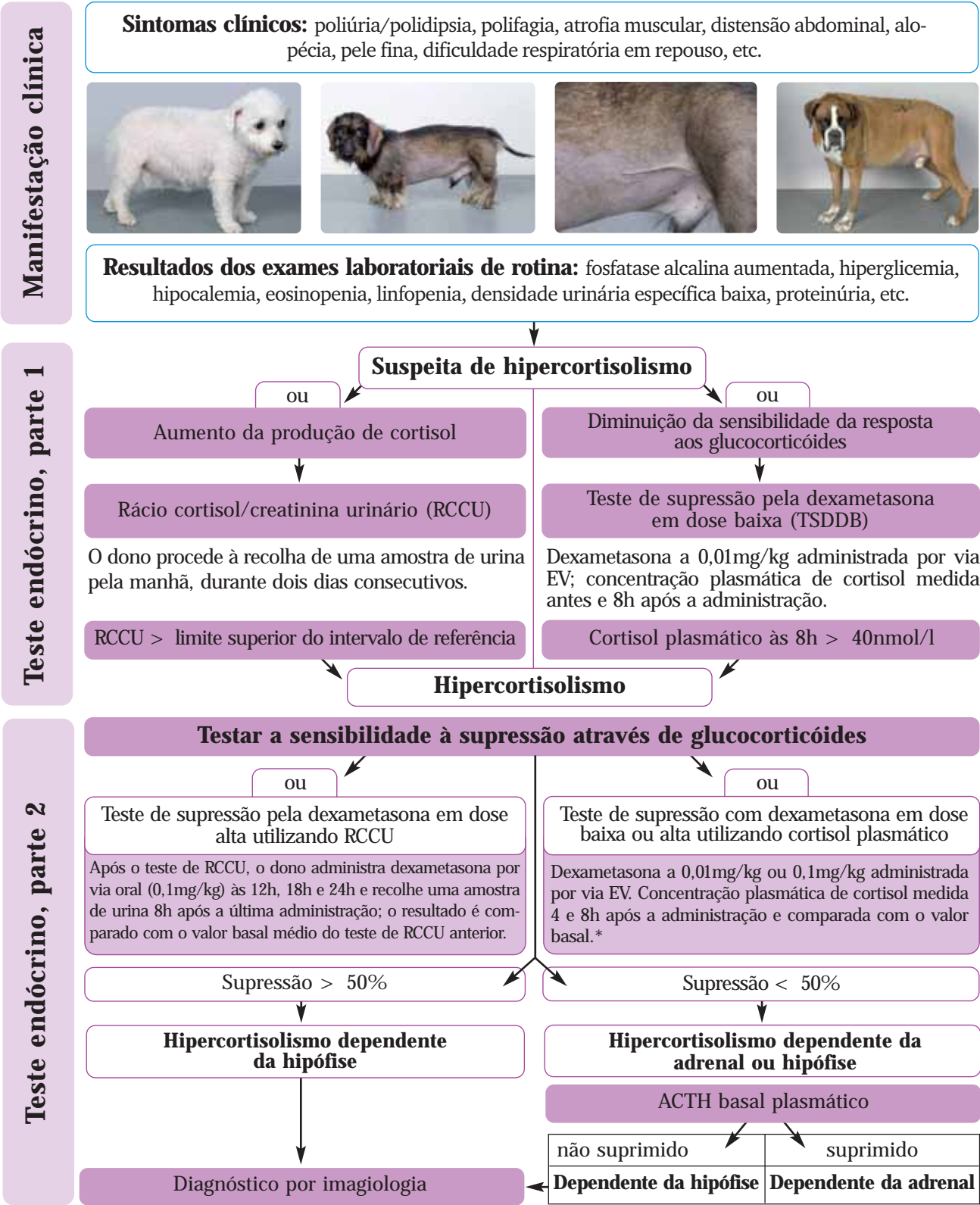
9. Reusch CE. Hyperadrenocorticism. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 6th Edition. Ettinger SJ and Feldman EC. Elsevier Saunders 2005; 1592-1612.

10. Scott-Moncrieff C, Guptill-Yoran L. Hypothyroidism. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Ettinger SJ and Feldman EC. Elsevier Saunders 2005; 1535-1544.

Diagnóstico e tratamento do hipercortisolismo canino

Sara Galac, DVM, PhD

Departamento de Ciências Clínicas de Animais de Companhia, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Utrecht, Holanda.



*(NOTA: Se, na parte 1, se efectuar o TSDDDB, recolhendo uma amostra de cortisol 4 e 8h após a administração, isto poderá indicar a forma dependente da hipófise, pelo que não é necessário outro teste sanguíneo)



Diagnóstico por imagiologia

TAC/RM



TAC do tumor da hipófise

Ecografia



Ecografia do tumor adrenocortical

Hipercortisolismo dependente da hipófise

Eliminar o estímulo para a produção de cortisol.

Eliminar o excesso de glucocorticóides.

Hipercortisolismo dependente da adrenal

Eliminar a origem da produção de cortisol.

Hipofisectomia

É necessária terapêutica de substituição para toda a vida com glucocorticóides e tiroxina.

Tratamento médico

Adrenalectomia

Se não forem detectadas metástases é necessária uma substituição temporária com glucocorticóides.

Tratamento

Fármaco	Trilostano	Mitotano
Modo de acção	Adrenocorticostático; reduz a secreção de cortisol.	Adrenocorticolítico; destrói as células adrenocorticais.
Dosagem inicial	2-4mg/kg/dia administrado com o alimento. Reavaliar e efectuar um teste de estimulação com ACTH 14 dias após o início do tratamento (e após qualquer alteração à dosagem).	1. Destruição completa: 50-75mg/kg/dia durante 25 dias. OU 2. Destruição selectiva: 50mg/kg/dia.
Tratamento a longo prazo	Ajustar a dose com base nos sinais clínicos e no teste de estimulação com ACTH de 3 em 3 meses. Deve-se realizar uma toma única, embora possam ser necessárias 2 administrações diárias se os sinais clínicos persistirem.	1. Administração semanal (dose diária única). OU 2. Ajustar a dose com base nos sinais clínicos e no teste de estimulação com ACTH.
Observações	O hipoadrenocorticismismo é uma complicação possível.	1. A terapêutica de substituição crónica, com gluco e mineralocorticóides, deve ser iniciada no terceiro dia de tratamento. 2. Em 5-6% dos casos desenvolve-se hipoadrenocorticismismo iatrogénico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galac S, Reusch CE, Kooistra HS, et al. Adrenals. In: Rijnberk A, Kooistra HS, eds. *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. Hannover: Schlütersche 2010; 93-154.

