



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

***CLÍNICA DE ANIMAIS DE COMPANHIA
HIPERADRENOCORTICISMO EM ANIMAIS DE
COMPANHIA – DESENVOLVIMENTO DE UM CASO
CLÍNICO DE SÍNDROME DE CUSHING NUM
FELÍDEO***

Maria Antónia Fialho Fernandes

Orientadora: Professora Doutora Joana Reis

Orientadora externa: Dra. Joana Crisóstomo
Martins

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de estágio curricular na área de clínica
em animais de companhia

Évora, 2014



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA

***CLÍNICA DE ANIMAIS DE COMPANHIA
HIPERADRENOCORTICISMO EM ANIMAIS DE
COMPANHIA – DESENVOLVIMENTO DE UM CASO
CLÍNICO DE SÍNDROME DE CUSHING NUM
FELÍDEO***

Maria Antónia Fialho Fernandes

Orientadora: Professora Doutora Joana Reis

Orientadora externa: Dra. Joana Crisóstomo
Martins

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Relatório de estágio curricular na área de clínica
em animais de companhia

Évora, 2014

Todos os gráficos, figuras e tabelas sem referência são originais da autora.

Agradecimentos

À Dra. Joana Crisóstomo Martins, orientadora científica do estágio curricular fundamental na área de clínica em animais de companhia, pela orientação e disponibilidade fundamentais para que este estágio tenha sido muito gratificante e útil para a minha formação profissional.

Às Dras. Sheila Teodoro e Rita Bonhorst, pelo ótimo acompanhamento e transmissão de conhecimentos durante este estágio.

A toda a equipa da Clínica Veterinária Arco do Cego pela excelente receção.

À Professora Doutora Joana Reis, orientadora da Universidade de Évora, por toda a orientação e apoio prestados e pela participação fundamental na realização deste relatório.

À minha família e namorado pela paciência, força e apoio incondicionais.

A todos os meus amigos e colegas pela amizade, carinho e preocupação.

A todas as pessoas que cruzaram o meu percurso académico enriquecendo-o de alguma forma.

Resumo – Clínica de Animais de Companhia: Hiperadrenocorticismo em animais de companhia – desenvolvimento de um caso clínico de síndrome de Cushing num felídeo

Este trabalho descreve as atividades desenvolvidas no estágio curricular em clínica de animais de companhia na Clínica Veterinária Arco do Cego, tendo-se verificado que as áreas em que se observou maior número de procedimentos foram a gastroenterologia, a dermatologia e a otorrinolaringologia.

O hiperadrenocorticismo, aqui abordado através da revisão bibliográfica e da análise do caso clínico, segundo a bibliografia, é uma síndrome rara em gatos e, quando presente, encontra-se associada a diabetes mellitus, o que não se verifica no caso clínico apresentado, no qual se diagnosticou o hiperadrenocorticismo após a persistência da poliúria e polidipsia numa gata cuja piómetra tinha sido resolvida.

Assim, nunca se deve excluir um diagnóstico à partida, sem antes se averiguar, por muito improvável que seja.

Palavras-chave: Hiperadrenocorticismo; Síndrome de Cushing.

Abstract – Small Animals' Practice: Hyperadrenocorticism in small animals – development of a Cushing's Syndrome's case in a cat

The present work describes the activities developed during the curricular internship of small animals' clinic at Clínica Veterinária Arco do Cego, and it was verified that gastroenterology, dermatology and otorhinolaryngology were the clinical subjects where the majority of the procedures occurred.

The hyperadrenocorticism, approached here by the literature review and the clinical case report, according to the bibliography, is a rare syndrome in cats, and when present, is associated with diabetes mellitus, which did not arise in the presented clinical case, in which hyperadrenocorticism was diagnosed after persistent polyuria and polydipsia in a cat whose pyometra had been resolved.

So, one should never pre-exclude a diagnosis without further analysis, in spite of being very unlikely.

Palavras-chave: Hyperadrenocorticism; Cushing's Syndrome.

Índice geral

Agradecimentos	I
Resumo	II
Abstract.....	II
Índice geral	III
Índice de gráficos.....	VI
Índice de figuras	VIII
Índice de tabelas	XI
Lista de abreviaturas	XIII
I - Introdução	1
II – Relação de casuística	2
2.1 – Procedimentos por mês	2
2.2 – Procedimentos por sexo	2
2.3 – Procedimentos por espécie.....	2
2.4 – Procedimentos por área clínica	2
2.4.1 - Relação de consultas e reavaliações por área clínica.....	3
2.5 – Procedimentos por área clínica e patologia	3
2.5.1 - Alergologia	3
2.5.2 - Andrologia	4
2.5.3 - Cardiologia	6
2.5.4 - Etologia	6
2.5.5 - Endocrinologia	6
2.5.6 - Ginecologia	9
2.5.7 - Imagiologia	11
2.5.8 - Neurologia	11
2.5.9 - Medicina oriental	12
2.5.10 - Neonatologia.....	12
2.5.11 - Nutrição	12
2.5.12 - Parasitologia.....	12
2.5.13 - Obstetrícia.....	12
2.5.14 - Odontologia	13
2.5.15 - Oftalmologia	13
2.5.16 - Oncologia.....	13

2.5.17 - Ortopedia	16
2.5.18 - Pneumologia	16
2.5.19 - Otorrinolaringologia	17
2.5.20 - Profilaxia.....	19
2.5.21 - Toxicologia	19
2.5.22 - Traumatologia.....	20
2.5.23 – Análises clínicas.....	20
2.5.23.1 – Análises laboratoriais (realizadas em laboratórios independentes)	20
2.5.24 - Urologia	21
2.5.25 - Cirurgia	21
2.5.26 – Doenças infetocontagiosas	24
2.5.27 - Gastroenterologia.....	27
2.5.28 - Dermatologia	29
III – Monografia – Hiperadrenocorticismo em animais de companhia.....	32
3.1 - Introdução	32
3.2 - Fisiologia	32
3.3 - Etiopatogenia	36
3.3.1 – Hiperadrenocorticismo hipófiso-dependente	36
3.3.2 – Hiperadrenocorticismo adreno-dependente	38
3.3.3 – Hiperadrenocorticismo iatrogénico.....	40
3.4 - Epidemiologia.....	40
3.4.1 - Canídeos	40
3.4.2 - Felídeos.....	40
3.5 – Apresentação clínica/sinais clínicos	41
3.6 - Diagnóstico	45
3.6.1 - Achados laboratoriais	45
3.6.2 – Achados imagiológicos	49
3.6.2.1 - Radiografia.....	49
3.6.2.2 - Ecografia.....	50
3.6.2.3 – Ressonância magnética (RM) e tomografia axial computadorizada (TAC).....	51
3.6.3 - Anatomopatologia.....	52
3.7 – Diagnósticos diferenciais	52
3.8 – Testes endocrinológicos (Testes do eixo hipófise-adrenocortical).....	53
3.8.1 – Testes de confirmação do diagnóstico de hiperadrenocorticismo.....	53

3.8.1.1 – Razão cortisol/creatinina na urina (RCCU)	53
3.8.1.2 – Teste de supressão com doses baixas de dexametasona (TSDBD)	54
3.8.1.3 – Teste de supressão com dexametasona administrada P.O.	56
3.8.1.4 – Teste de estimulação com ACTH	57
3.8.1.5 – Quantificação da 17-hidroxiprogesterona	59
3.8.1.6 - Teste combinado de estimulação com ACTH e supressão com dexametasona	60
3.8.2 - Testes de distinção entre o HHD e o HAD	61
3.8.2.1 - Exames imagiológicos	61
3.8.2.2 – Teste de supressão com doses altas de dexametasona (TSDAD)	62
3.8.2.3 - Concentração de ACTH plasmática endógena	62
3.9 - Opções terapêuticas	64
3.9.1. - Tratamento médico	64
3.9.1.1 - Mitotano (o,p'-DDD).....	64
3.9.1.2 - Trilostano	70
3.9.1.2.1 – Controlo de diabetes mellitus concorrente	73
3.9.2 - Tratamento cirúrgico	74
3.9.2.1 - Adrenalectomia	74
3.9.2.2 - Hipofisectomia.....	77
3.9.3 - Radioterapia	78
3.10 - Prognóstico	83
IV - Caso clínico – hiperadrenocorticismo num felídeo	84
4.1 - Anamnese	84
4.2 - Sinais clínicos e achados do exame físico	84
4.3 - Diagnósticos diferenciais	85
4.4 - Exames complementares	85
4.5 - Diagnóstico.....	91
4.6 - Tratamento e evolução clínica do caso	91
4.7 - Discussão	94
V - Conclusão	99
VI – Anexo I.....	a
Bibliografia.....	100

Índice de gráficos

Gráfico nº 1 - Número de procedimentos por mês (n=1364).....	2
Gráfico nº 2 - Frequência relativa de procedimentos por espécie (n=1364).....	2
Gráfico nº 3 - Frequências relativas (%) de procedimentos por área clínica (n=1364)..	4
Gráfico nº 4 - Frequência absoluta de casos por patologia da área clínica de andrologia (n=10).....	4
Gráfico nº 5 - Frequência absoluta de casos por patologia da área clínica de endocrinologia (n=7).....	6
Gráfico nº 6 - Frequência absoluta de casos por sinal clínico/patologia da área clínica de ginecologia (n=7).....	9
Gráfico nº 7 – Frequência relativa de casos (%) por exame complementar da área de imagiologia (n=150).....	12
Gráfico nº 8 – Frequência absoluta de casos por procedimento da área de neurologia (n=5).....	12
Gráfico nº 9 - Frequência absoluta de casos por patologia/procedimento da área de odontologia (n=8).....	13
Gráfico nº 10 - Frequência relativa de casos (%) por patologia da área de oftalmologia (n=12).....	13
Gráfico nº 11 - Frequência relativa de casos (%) por patologia da área de oncologia (n=11).....	13
Gráfico nº 12 - Frequência relativa de casos (%) por patologia da área clínica de ortopedia (n=12).....	16
Gráfico nº 13 - Frequência absoluta de casos por sinal clínico/patologia da área clínica de pneumologia. (ARDS – <i>acute respiratory distress syndrome</i>) (n=9).....	16
Gráfico nº 14 - Frequência relativa de casos (%) por sinal clínico/patologia da área clínica de otorrinolaringologia (n=34).....	17
Gráfico nº 15 - Frequência relativa de casos (%) por procedimento profilático (n=194).....	19
Gráfico nº 16 - Frequência absoluta de casos por patologia da área clínica de toxicologia (n=4).....	19
Gráfico nº 17 - Frequência relativa de casos (%) por tipo de lesão da área clínica de traumatologia (n=27).....	20
Gráfico nº 18 - Frequência relativa de análises clínicas (%) (n=288).....	20

Gráfico nº 19 – Frequência relativa de análises (%) por “tipo” de análise efetuada em laboratório independente à clínica (n=106).....	21
Gráfico nº 20 – Frequência relativa de casos (%) por sinal clínico/patologia da área clínica de urologia (FUS – síndrome urológico felino; IRC – insuficiência renal crônica; ITU – infecção do trato urinário).....	21
Gráfico nº 21 - Frequência relativa de casos (%) por procedimento cirúrgico (OVH – ovariectomia) (n=7).....	22
Gráfico nº 22 – Frequência relativa de casos (%) por patologia da área clínica de doenças infetocontagiosas (FeLV – vírus da leucemia felina; FIV – vírus da imunodeficiência felina; PIF – peritonite infecciosa felina) (n=32).....	25
Gráfico nº 23 - Frequência relativa de casos (%) por patologia da área clínica de gastroenterologia (n=75).....	28
Gráfico nº 24 - Frequência relativa de casos (%) por patologia da área clínica de dermatologia (n=66).....	30
Gráfico nº 25 - Frequência absoluta de artigos por sinal clínico/achado do exame físico de hiperadrenocorticismismo canino efetuada com base nas seguintes fontes (31-34,39,40,44,46-48,50-69)	43
Gráfico nº 26 - Frequência absoluta de artigos por sinal clínico/achado do exame físico de hiperadrenocorticismismo felino efetuada com base nas seguintes fontes (33,48,51,57,69-73)	44
Gráfico nº 27 - Frequência absoluta de artigos por patologia concomitante/complicação associada ao hiperadrenocorticismismo canino efetuada com base nas seguintes fontes (32-34,40,44,46,52,53,55-58,60-62,64-66,69,74)	44
Gráfico nº 28 - Frequência absoluta de artigos por patologia concomitante/complicação associada ao hiperadrenocorticismismo felino efetuada com base nas seguintes fontes (33,48,57,66,67,69-73)	45
Gráfico nº 29 - Frequência absoluta de artigos por achado laboratorial verificado no hiperadrenocorticismismo canino efetuada com base nas seguintes fontes (31-34,40,44,46,50-63,68).....	48
Gráfico nº 30 - Frequência absoluta de artigos por achado laboratorial verificado no hiperadrenocorticismismo felino efetuada com base nas seguintes fontes (48,51,57,69-73).....	48

Índice de Figuras

Figura nº 1 – Internamento dos cães, sendo de notar a jaula adaptada para cães de grande porte.....	1
Figura nº 2 – Internamento dos gatos.....	1
Figura nº 3 - Radiografia, latero-lateral, do tórax de um felídeo com hipertiroidismo e quilotórax. Notar os pulmões comprimidos devido à efusão pleural.....	9
Figura nº 4 - Radiografia, latero-lateral, do tórax do mesmo felídeo mas após a toracocentese. Notar a expansão pulmonar após remoção do fluído pleural.....	9
Figura nº 5 - Toracocentese ecoguiada de um felídeo com quilotórax devido a hipertiroidismo.....	9
Figura nº 6 - Fluído recolhido aquando da toracocentese ecoguiada. Notar as características macroscópicas, compatíveis com o diagnóstico de quilotórax.....	9
Figura nº 7 - Útero aumentado e preenchido por conteúdo purulento, numa gata com piómetra.....	10
Figura nº 8 - Útero preenchido por conteúdo purulento, aquando da OVH de uma gata com piómetra.....	10
Figura nº 9 - Rotura do intestino com massa associada numa gata.....	10
Figura nº 10 - Anastomose intestinal após enterectomia da porção intestinal lesionada, numa gata.....	10
Figura nº 11 - Citologia de secreção auricular num caso de otite por <i>Otodectes cynotis</i> (assinalados). (ampliação:400x).....	18
Figura nº 12 - Citologia de secreção auricular num caso de otite por <i>Otodectes cynotis</i> (assinalados). (ampliação:400x).....	18
Figura nº 13 - Felídeo, que apresentava uma massa firme e aderente na região interescapular dorsal.....	22
Figura nº 14 - Massa interescapular dorsal, em pormenor. É de notar a ulceração da mesma.....	22
Figura nº 15 - Citologia de fibrossarcoma, “Jonas”. Presença de células mesenquimatosas de perfil tendencialmente fusiforme, elevado grau de anisocitose e anisocariose. As células multinucleadas são comuns mas em pequena quantidade (Coloração Diff Quick; Ampliação:x400).....	23

Figura nº 16 - Citologia de fibrossarcoma, “Jonas”. Células predominantemente fusiformes, contorno irregular, núcleos de perfil variado (Coloração Diff Quick; Ampliação:x400).....	23
Figura nº 17 - Projeção radiográfica latero-lateral esquerda do tórax do “Jonas” na qual se confirma a ausência de metástases pulmonares visíveis.....	23
Figura nº 18 - Projeção radiográfica ventro-dorsal do tórax do “Jonas” na qual se confirma a ausência de metástases pulmonares visíveis.....	23
Figura nº 19 - Excisão de fibrossarcoma interescapular. É de notar as margens amplas, aconselhadas neste tipo de cirurgia.....	24
Figura nº 20 -Sutura em “X”, com pontos simples e descontinuados, após remoção do fibrossarcoma.....	24
Figura nº 21 - Cão com leptospirose a receber fluidoterapia I.V., sendo visível a prostração do animal.....	26
Figura nº 22 - Plasma cor-de-laranja após centrifugação do sangue.....	26
Figura nº 23 – Gengivo-estomatite crónica felina numa gata.....	29
Figura nº 24 - Biópsia da mucosa oral de um felídeo com gengivo-estomatite crónica felina.....	29
Figura nº 25 - Extração cirúrgica de pré-molares e molares, num felídeo com gengivo-estomatite crónica felina.....	29
Figura nº 26 - Administração intralesional de Solu-medrol® num felídeo com gengivo—estomatite crónica felina.....	29
Figura nº 27 - Representação esquemática de esporos, macroconídias e microconídias do <i>M. canis</i> [adaptado de (28)].....	31
Figura nº 28 - Micelas de <i>M.canis</i> num DTM positivo (é de notar a coloração avermelhada do meio de cultura).....	31
Figura nº 29 - Observação de macroconídeas de <i>Microscorum canis</i> (com mais de seis segmentos) ao microscópio ótico (ampliação: 400x), (coloração: azul de algodão)....	31
Figura nº 30 - Diagrama da estrutura anatómica da glândula adrenal normal, com as diferentes zonas e relação com a respetiva produção de glucocorticoides, mineralocorticóides, catecolaminas e hormonas sexuais [adaptado de (37)].....	33
Figura nº 31 - Esquema simplificado da biossíntese de esteroides que ocorre na glândula adrenal [adaptado de (37)].....	33

Figura nº 32 - Controlo hormonal “normal” do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sendo: CRH (hormona libertadora de corticotrofinas); AVP (arginina vasopressina); ACTH (hormona adrenocorticotrófica); TNF (fator de necrose tumoral); IL-1 (interleucina-1); IL-6 (interleucina-6) [adaptado de (43)].....	35
Figura nº 33 - Esquema do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal de um animal de companhia com hiperadrenocorticismo hipófito-dependente, sendo: CRH (hormona libertadora de corticotrofinas); ACTH (hormona adrenocorticotrófica); TNF (fator de necrose tumoral); IL-1 (interleucina 1); IL-6 (interleucina-6) [adaptado de (36)].....	37
Figura nº 34 - Esquema do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal de um animal de companhia com hiperadrenocorticismo adeno-dependente, sendo: CRH (hormona libertadora de corticotrofinas); ACTH (hormona adrenocorticotrófica); TNF (fator de necrose tumoral); IL-1 (interleucina 1); IL-6 (interleucina-6) [adaptado de (36)].....	39
Figura nº 35 - “Brincas”, sendo visível o abdómen pendular.....	84
Figura nº 36 - Plano aumentado do abdómen pendular da “Brincas”.....	84
Figura nº 37 - “Brincas”, sendo de notar o abdómen pendular e a anisocoria.....	84
Figura nº 38 - Resultados das análises bioquímicas da “Brincas”, efetuadas no dia 26/02/2013 (primeira consulta).....	85
Figura nº 39 - Resultados das análises bioquímicas da “Brincas”, efetuadas no dia 27/02/2013.....	86
Figura nº 40 - Resultados das análises bioquímicas da “Brincas”, efetuadas no dia 06/03/2013.....	86
Figura nº 41 - Resultados das análises bioquímicas da “Brincas”, efetuadas no dia 14/03/2013.....	86
Figura nº 42 - Resultados do hemograma da “Brincas”, efetuado no dia 26/02/2013 (primeira consulta).....	87
Figura nº 43 - Resultados da urianálise tipo II da “Brincas”, efetuado no dia 26/02/2013 (primeira consulta).....	87
Figura nº 44 - Resultados da urianálise efetuada à “Brincas” no dia 14/03/2013.....	88
Figura nº 45 - Resultado da urocultura efetuada à “Brincas” no dia 14/03/2013.....	89
Figura nº 46 - Imagem ecográfica do útero (corno uterino) da “Brincas”, sendo de notar o conteúdo hipocogénico (imagem gentilmente cedida pela Dra. Sheila Teodoro).....	90

Figura nº 47 - Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda da “Brincas”, na qual se verifica a medição do eixo traçado (0,67cm), que confirma o aumento de tamanho da glândula (adrenal esq.) (imagem gentilmente cedida pela Dra. Sheila Teodoro).....	90
Figura nº 48 - Resultado da quantificação da T4 total sérica da “Brincas”.....	90
Figura nº 49 - Resultados do teste de estimulação com ACTH da “Brincas”.....	91
Figura nº 50 – “Brincas” no dia 17/04/2013, notar a ausência de anisocoria (imagem cedida pela proprietária da “Brincas”).....	94
Figura nº 51 – “Brincas” no dia 17/04/2013, verifica-se a persistência do abdómen pendular a 27 dias de tratamento com trilostano (imagem cedida pela proprietária da “Brincas”).....	94

Índice de Tabelas

Tabela nº 1 - Frequências absolutas de procedimentos, consultas e reavaliações, e frequência relativa de procedimentos por área clínica.....	5
Tabela nº 2 - Sinais clínicos verificados de acordo com o tipo de infecção aquando da leptospirose [adaptado de (20-22)].....	26
Tabela nº 3 - Comparação das características ecográficas das glândulas adrenais caninas em animais saudáveis, com HHD e com HAD [efetuado com base nas fontes (32,34,36,37,44,53)].....	51
Tabela nº 4 – Terapêutica possível para o hiperadrenocorticismismo felino, sendo HHD (hiperadenocorticismismo hipófiso-dependente); HAD (hiperadrenocorticismismo adreno-dependente), [efetuado com base nas seguintes fontes (36-39, 41, 47, 48, 51, 52, 78)].....	81
Tabela nº 5 – Terapêutica possível para o hiperadrenocorticismismo canino, sendo HHD (hiperadenocorticismismo hipófiso-dependente), (hiperadrenocorticismismo adreno-dependente), MAO (monoamina oxidase), HbA1C (hemoglobina A1C), ACTH (hormona adrenocorticotrófica), RCCU (razão cortisol/creatinina na urina), [efetuado com base nas seguintes fontes (35-42, 45, 51, 52)].....	82

Tabela nº 6 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 28.....	a
Tabela nº 7 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 26.....	b
Tabela nº 8 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 27.....	b
Tabela nº 9 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 25.....	c
Tabela nº 10 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 29.....	d
Tabela nº 11 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 30.....	e

Lista de Abreviaturas

Ac - anticorpos

ACTH - *adrenocorticotrophic hormone* (hormona adrenocorticotrófica)

ADH – *antidiuretic hormone* (hormona antidiurética)

ADN - ácido desoxirribonucleico

AINEs - anti-inflamatórios não-esteróides

ALI - *acute lung injury* (lesão pulmonar aguda)

ALP – *alkaline phosphatase* (fosfatase alcalina)

ALT – *alanine transaminase* (alanina aminotransferase)

ARDS - *acute respiratory distress syndrome* (síndrome do stresse respiratório agudo)

AST - aspartato aminotransferase

AVP – arginina vasopressina

BUN - *blood urea nitrogen* (ureia sérica)

BID – *bis in die* (duas vezes ao dia)

CID - coagulação intravascular disseminada

CHOP- ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona

COP – ciclofosfamida + vincristina + prednisona

CRE – creatinina

CK - creatina-quinase

CRH- *corticotrophin releasing hormone* (hormona libertadora de corticotrofinas)

DAPP - dermatite alérgica à picada de pulga

DDT – diclorodifeniltricloroetano

DOCP- *desoxycorticosterone pivalate* (pivalato de desoxicorticosterona)

DTM - *dermatophyte test medium* (meio de cultura de dermatófitos)

FeLV – *feline leukemia virus* (vírus da leucemia felina)

FIV – *feline immunodeficiency virus* (vírus da imunodeficiência felina)

TNF – *tumor necrosis factor* (fator de necrose tumoral)

GGT- gama glutamiltranspeptidase (γ -glutamil-transferase)

GH- *growth hormone* (hormona do crescimento)

Gy - gray

HAD- hiperadrenocorticismo adreno-dependente

HbA1c - hemoglobina A1c

HHD- hiperadrenocorticismo hipófiso-dependente

IgA - imunoglobulina A

IGF-1 – *insulin-like growth factor 1* (fator de crescimento tipo-insulina 1)
IgM - imunoglobulina M
IgG - imunoglobulina G
IL-1 – interleucina 1
IL-6 – interleucina 6
IM- via intramuscular
IV- via intravenosa
KCl - cloreto de potássio
LDH - lactato desidrogenase
LR - lactato de Ringer
MAO- monoamina oxidase
NaCl – cloreto de sódio
NPH - *neutral protamine hagedorn*
OVH – ovariectomia
PAAF - punção aspirativa por agulha fina
PaO₂/FiO₂ – razão da pressão parcial de oxigénio por fração de oxigénio inspirado
PCR - *polymerase chain reaction* (reação em cadeia da polimerase)
PCV - *packed cell volume* (hematócrito)
PD - polidipsia
PGF_{2α} – prostaglandina F_{2α}
PIF- peritonite infecciosa felina
PO – *per os* (via oral)
POMC- pró-opiomelanocortina
PTH- *parathyroid hormone* (hormona paratiroidea)
PU – poliúria
RCCU – razão cortisol/creatinina na urina
RM- ressonância magnética
SC – via subcutânea
SID – *semel in die* (uma vez ao dia)
SNC- sistema nervoso central
TAC- tomografia axial computadorizada
TP- *total protein* (proteínas totais)
TRH- *thyrotropin releasing hormone* (hormona libertadora de tiroxina)
TID- *ter in die* (três vezes ao dia)

TSA- teste de sensibilidade a antibióticos

TSDAD – teste de supressão com doses altas de dexametasona

TSDBD - teste de supressão com doses baixas de dexametasona

TSH- *thyroid stimulating hormone* (hormona estimulante da tiroide)

T₄ - tiroxina

T₃ - triiodotironina

VCM- volume corpuscular médio

VPM – volume plaquetário médio

VSF - vírus do sarcoma felino

WHO - *World Health Organization* (Organização Mundial de Saúde)

I - Introdução

Este relatório de estágio tem como objetivo consolidar a aprendizagem dos conhecimentos adquiridos e desenvolvidos aquando da realização do estágio curricular de domínio fundamental em clínica de animais de companhia.

O estágio foi realizado na Clínica Veterinária Arco do Cego, atual Hospital Veterinário Arco do Cego, sob a coorientação científica da Dra. Joana Crisóstomo Martins, durante o período de 3 de janeiro a 3 de maio de 2013, fora fins de semana e feriados, perfazendo um total de 1042 horas.

A Clínica Veterinária Arco do Cego, atual Hospital Veterinário Arco do Cego, tem a particularidade de ter instalações diferenciadas para o gato e para o cão, nomeadamente a sala de espera, os consultórios e os internamentos (Figuras nº1 e nº2), bem como uma sala de brincar específica para os gatos, o que se torna bastante apelativo para os proprietários, especialmente para os proprietários de felídeos, promovendo o bem-estar dos animais ao diminuir o nível de stresse provocado por um ambiente estranho.

O horário praticado consistia em treze horas diárias (das 09:00h às 22:00h), de segunda-feira a quinta-feira, e de dez horas à sexta-feira (das 09:00h às 19:00h), sendo o período de almoço variável consoante as necessidades do serviço.

Assim, e de modo a transmitir de forma fiável e sucinta, irá proceder-se à síntese das atividades desenvolvidas no estágio sob a forma de uma relação de casuística, aprofundando-se os casos considerados de maior interesse pela autora.

Para além do tratamento estatístico referente à casuística, também se irá desenvolver uma revisão bibliográfica acerca do hiperadrenocorticismo em animais de companhia, de modo a enquadrar o caso clínico de hiperadrenocorticismo felino, mais adiante descrito.



Figura nº 1 – Internamento dos cães, sendo de notar a jaula adaptada para cães de grande porte.



Figura nº 2 – Internamento dos gatos.

II - Relação de Casuística

2.1 - Procedimentos por mês

No gráfico nº 1 encontra-se a quantidade de procedimentos relativa a cada mês do período de estágio, sendo possível constatar que o mês em que se verificou um maior número de procedimentos foi abril (427 procedimentos). Já maio, foi o mês com menos casos registrados, devido a corresponder a apenas dois dias.

2.2 - Procedimentos por sexo

Em relação ao sexo dos pacientes, 33% eram gatos machos, 24% eram cães machos, 24% eram gatas e apenas 19% eram cadelas. Assim, verifica-se que em ambas as espécies existe predominância dos machos em relação às fêmeas, possivelmente por os proprietários pensarem ser mais cómodo ter um animal de estimação do género masculino. Pois, apesar da realização de uma ovariectomia de conveniência anular os comportamentos das fêmeas, considerados como inconvenientes, os custos associados a esta cirurgia são razoavelmente superiores em relação aos de uma orquiectomia.

2.3 - Procedimentos por espécie

Verifica-se ainda que os procedimentos na espécie *Felis catus* apresentaram uma frequência relativa de 57% enquanto nos da *Canis familiaris* verificou-se uma frequência relativa de 43% (Gráfico nº 2). Para além de em ambiente urbano, o gato ser um animal de estimação mais fácil de manter, a clínica Veterinária Arco do Cego possui instalações e médicos veterinários especialmente dedicados à medicina felina.

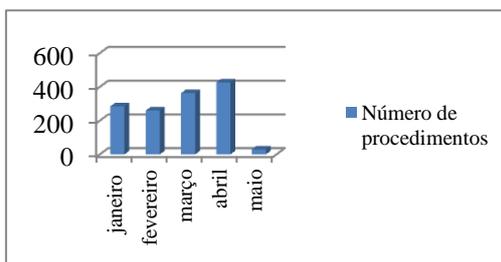


Gráfico nº 1 - Número de procedimentos por mês (n=1364).

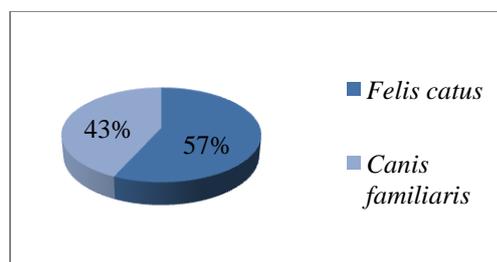


Gráfico nº 2 - Frequência relativa de procedimentos por espécie (n=1364).

2.4 - Procedimentos por área clínica

A área clínica em que se obteve uma maior frequência relativa foi a de análises clínicas (21,11%), resultado esperado pois esta área encontra-se intrinsecamente ligada a todas as outras, sendo muitas vezes fundamental para a formulação de um diagnóstico.

Em seguida, observou-se a cirurgia, com 15,03%, e a profilaxia (14,22%) que, provavelmente, devem a sua frequência relativa, em grande parte, ao facto de serem procedimentos eletivos. A profilaxia também pode ter a sua frequência relativa elevada devido ao facto de englobar a vacinação obrigatória por lei (vacinação antirrábica) (Tabela nº 1; Gráfico nº 3).

Com uma frequência relativa de 10,99% apresentou-se a imagiologia que, tal como as análises, contribui para alguns diagnósticos, estando portanto ligada a outras áreas clínicas que, conseqüentemente, afetam a sua frequência relativa (Tabela nº 1; Gráfico nº 3).

Nas áreas clínicas referentes a patologias de determinados sistemas, aquelas com maior frequência relativa foram a gastroenterologia (6,82%), a dermatologia (6,6%) e a otorrinolaringologia (3,74%).

As áreas clínicas referentes a patologias de sistemas específicos em que se verificaram frequências relativas mais baixas foram a neonatologia (0,07%), a nutrição (0,07%) e a parasitologia (0,07%). Em relação à nutrição, a frequência relativa baixa poderá ser explicada pela pouca sensibilidade dos proprietários para os problemas nutricionais, havendo dificuldade em identificá-los e, conseqüentemente, não levando os animais ao veterinário exclusivamente por estes problemas. Quanto a área clínica de parasitologia, a sua baixa frequência relativa pode ser atribuída à eficácia das medidas profiláticas adotadas (Tabela nº 1; Gráfico nº 3).

2.4.1 - Relação de consultas e reavaliações por área clínica

Dos 1364 procedimentos efetuados, 15% (201) foram relativos a reavaliações, essenciais para uma terapêutica eficaz e adaptada a cada animal e para a confirmação da realização correta do tratamento por parte do proprietário (Tabela nº 1).

2.5- Procedimentos por área clínica e patologia

2.5.1 – Alergologia

Na área clínica de alergologia verificaram-se dois casos clínicos, sendo ambos relativos a reações anafiláticas, um causado pela revacinação anual, com as vacinas Nobivac®Rabies (vacinação antirrábica), Nobivac®DHPPi (valências: esgana canina, parvovirose, parainfluenza e hepatite canina contagiosa) e Nobivac®LEPTO MAIS (valências: leptospirose causada pela *Leptospira interrogans serovars Canicola* e

Icterohaemorrhagiae), e o outro consequente à aplicação tópica do desparasitante externo Advantix® (100mg/mL imidaclopride e 500mg/mL permetrina) (Tabela nº 1).

2.5.2 – Andrologia

Quanto à área clínica de andrologia verificaram-se dez casos clínicos, sendo predominantes os casos de criptorquidia (Tabela nº 1; Gráfico nº 4).

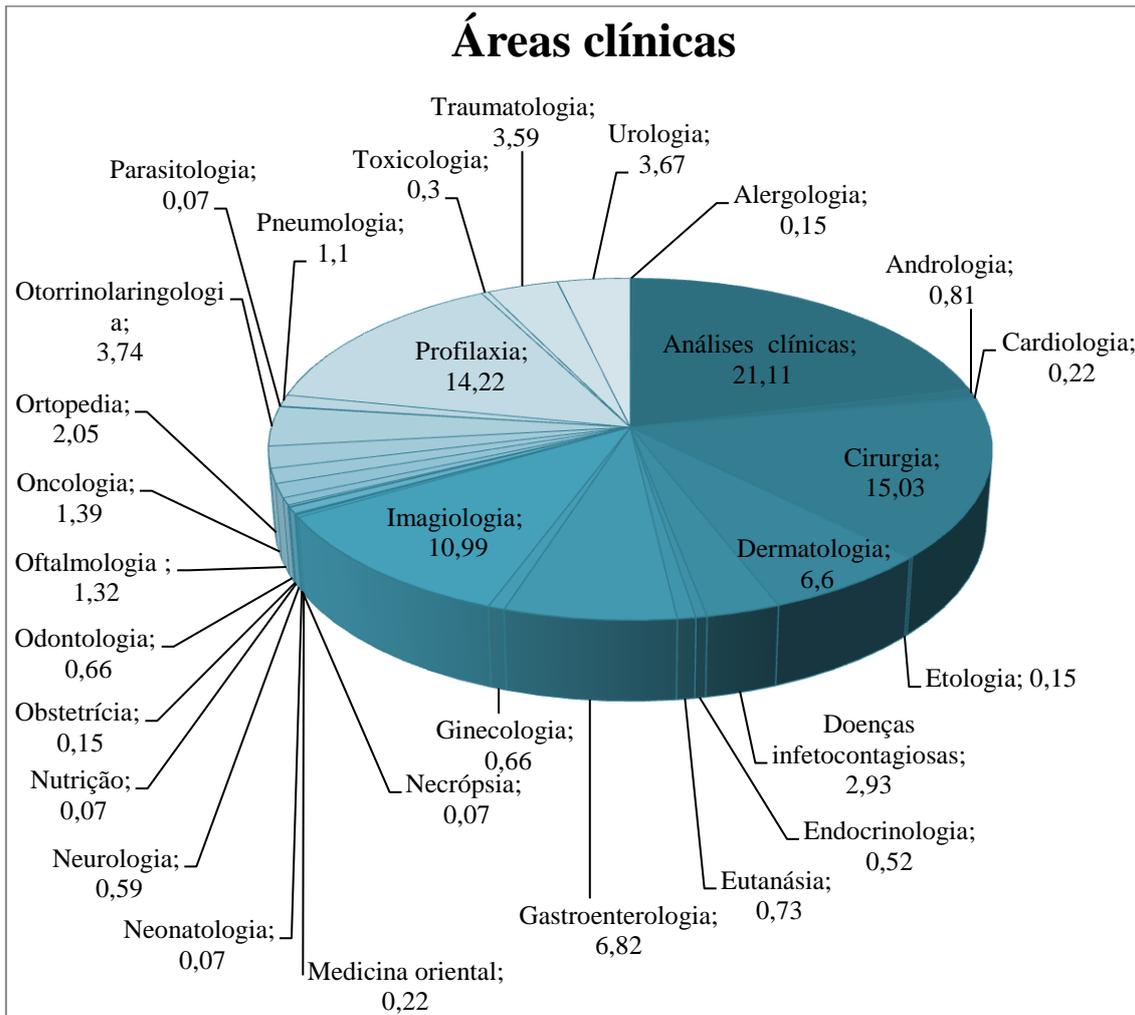


Gráfico nº 3 - Frequências relativas (%) de procedimentos por área clínica (n=1364).

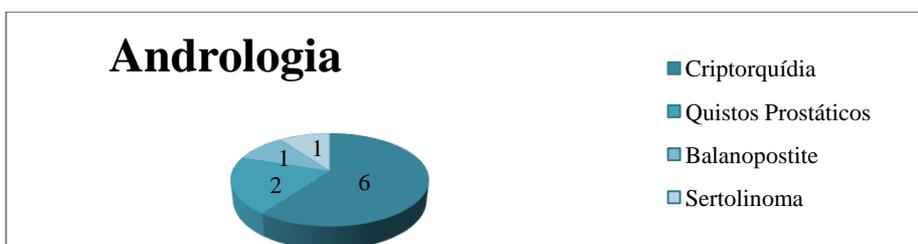


Gráfico nº 4 - Frequência absoluta de casos por patologia da área clínica de andrologia (n=10).

Tabela nº 1 - Frequências absolutas de procedimentos, consultas e reavaliações, e frequência relativa de procedimentos por área clínica.

Áreas clínicas	Procedimentos		Consultas	Reavaliações
	Frequência absoluta*	Frequência relativa (%)		
Alergologia	2	0,15	2	0
Análises clínicas	288	21,11	288	0
Andrologia	11	0,81	10	1
Cardiologia	3	0,22	2	1
Cirurgia	205	15,03	157	48
Etologia	2	0,15	2	0
Dermatologia	90	6,6	66	24
Doenças infetocontagiosas	40	2,93	32	8
Endocrinologia	7	0,52	7	0
Eutanásia	10	0,73	10	0
Gastroenterologia	93	6,82	75	18
Ginecologia	9	0,66	7	2
Imagiologia	150	10,99	150	0
Medicina oriental	3	0,22	1	2
Necrópsia	1	0,07	1	0
Neonatologia	1	0,07	1	0
Neurologia	8	0,59	5	3
Nutrição	1	0,07	1	0
Obstetrícia	2	0,15	2	0
Odontologia	9	0,66	8	1
Oftalmologia	18	1,32	12	6
Oncologia	19	1,39	14	5
Ortopedia	28	2,05	13	15
Otorrinolaringologia	51	3,74	34	17
Parasitologia	1	0,07	1	0
Pneumologia	15	1,1	9	6
Profilaxia	194	14,22	194	0
Toxicologia	4	0,3	4	0
Traumatologia	49	3,59	27	22
Urologia	50	3,67	28	22
Total	n=1364	100	1163	201

*Na frequência absoluta de procedimentos encontram-se contabilizados os procedimentos/consultas realizados pela primeira vez bem como as reavaliações, pelo que não corresponde ao número de casos clínicos da área mas aos procedimentos realizados no âmbito da mesma (n=1364).

2.5.3 – Cardiologia

Observaram-se dois casos clínicos pertencentes à área de cardiologia e ambos se tratavam de cardiomiopatia hipertrófica (Tabela nº 1).

2.5.4 – Etologia

Verificou-se a existência de dois casos referentes à área clínica de etologia, sendo um relativo a eliminação em local inapropriado e o outro a marcação territorial (Tabela nº 1).

2.5.5 – Endocrinologia

Na área de endocrinologia registaram-se sete casos clínicos, sendo quatro de hiperadrenocorticismismo, um dos quais iatrogénico, secundário à administração de Solu Medrol® (sucinato sódico de metilprednisolona) (Tabela nº 1; Gráfico nº 5).

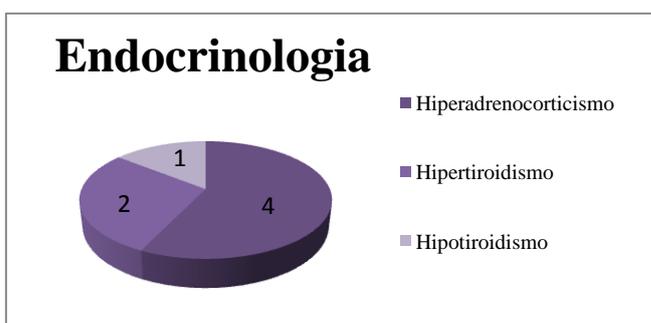


Gráfico nº 5 - Frequência absoluta de casos por patologia da área clínica de endocrinologia (n=7).

Foram ainda observados dois casos clínicos de hipertiroidismo felino.

O hipertiroidismo consiste numa patologia que consiste no excesso de produção e secreção de tiroxina (T_4) e/ou triiodotironina (T_3) pela tiroide, ou até por tecido tiroideu ectópico, no mediastino cranial, e que resulta numa afeção multissistémica. É a patologia endócrina mais comum em gatos geriátricos (95% dos felinos afetados têm no mínimo oito anos de idade), verificando-se menor predisposição nas raças Siamesa e Himalaia (1-4).

O diagnóstico do hipertiroidismo é efetuado através da identificação dos sinais clínicos e achados do exame físico, e da realização de testes endocrinológicos, sendo preferível a quantificação da T_4 total, para confirmação do diagnóstico, enquanto o teste de supressão da T_3 é preferível para excluir o hipertiroidismo da lista de diagnósticos diferenciais (1-4).

A escolha da terapia a aplicar deve ser realizada consoante o caso clínico, sendo a radioterapia com iodo (^{131}I), se disponível, a terapia de eleição (eficaz em 90% dos animais) em gatos sem complicações associadas, devido às taxas reduzidas de mortalidade e morbidade após o tratamento e pelos ótimos resultados. Consistindo também na única terapia curativa em casos de carcinoma tiroideu não passível de exérese (numa dose cinco a dez vezes superior à dose convencional), metástases ou em tecido tiroideu ectópico (2-4).

Já os fármacos anti-tiroideus passíveis de utilizar na terapêutica do hipertiroidismo são: metimazol (fármaco de eleição, na dose inicial de 2-5 mg/kg/dia, dividida em duas administrações e ajustada de acordo com a monitorização da resposta); carbimazol (convertido em metimazol após administração); propranolol (que para além de controlar a frequência cardíaca e a hipertensão, diminui a conversão de T4 em T3, sendo útil na estabilização pré-cirúrgica do animal, apesar de não ser muito utilizado numa primeira abordagem terapêutica) e propiltiuracilo. Assim, a administração de fármacos anti-tiroideus deve ser apenas considerada no tratamento inicial, quando a radioterapia e a tiroidectomia não estão disponíveis ou os proprietários resistem a estas opções e em casos em que o animal apresenta também insuficiência renal, pelo que se deve ajustar a dose para manter um estado moderadamente hipertiroideu e tratar conjuntamente a insuficiência renal, prevenindo a urémia (1-4).

Recentemente, foi disponibilizada no mercado uma dieta com uma concentração de iodo muito baixa (0,32 partes por milhão), a y/d® da Hill's®, sendo ótima para aqueles animais não muito cooperantes com a administração de fármacos, mas tendo a desvantagem de ter de ser mesmo a única alimentação fornecida ao animal, para além de apresentar melhores resultados se a água fornecida também tiver uma concentração baixíssima de iodo (4).

Num dos casos de hipertiroidismo felino abordados durante o estágio o felídeo macho geriátrico estava a ser tratado com metimazol (Felimazol® na dose de 2,5 mg/gato, PO, BID) e há aproximadamente um ano que não fazia a monitorização da resposta à terapia. Encontrava-se desidratado (8% de desidratação) tendo perdido peso (menos 400g do que na última avaliação) e com um quadro clínico compatível com insuficiência renal (halitose e vômitos, ureia e creatinina séricas aumentadas), o que poderia ser explicado pela administração de uma dose muito alta de metimazol, tratando o hipertiroidismo mas agravando a insuficiência renal. Para além disto, também

apresentava alterações no ionograma (hiperfosfatemia, hiponatremia, hipocalemia e hipocloremia).

Foi então iniciada a fluidoterapia [Lactato de Ringer (LR) + 40 mEq/L de cloreto de potássio (KCl)] à taxa de 25 mL/h, administrou-se Bloculcer® (ranitidina, na dose de 1,25 mg/kg, via SC, BID); Cerenia® (maropitant, na dose 0,75 mg/kg, via SC, SID) e Baytril® (enrofloxacin, na dose 5 mg/kg, via SC, SID).

Ao terceiro dia de internamento diminuiu-se a taxa de fluidoterapia para 17 mL/h e adicionou-se à terapia Nelio® (hidroclorato de benazepril, na dose de 1,25 mg/kg, via PO, SID). Ao quarto dia apresentava melhorias (valores de creatinina, ureia e fósforo séricos mais estáveis e próximos aos limites de referência, e aumento do apetite), exceto a taquicardia, atribuída ao fato do hipertiroidismo não estar a ser tratado na altura, tendo-se diminuído a taxa de fluidoterapia para 12 mL/h, e de 40 mEq para 20 mEq de KCl e ao final do dia dado alta médica na condição de lhe ser administrado subcutaneamente 100 ml de LR+20 mEq/L de KCl, SID, em dias alternados.

Quatro dias após a alta médica, o gato foi reavaliado apresentando melhorias, tanto no exame físico como nas concentrações séricas de creatinina, ureia e fósforo, que se encontravam muito mais baixas, efetuou-se então a fluidoterapia prescrita, marcando-se a reavaliação quatro dias depois. Na reavaliação seguinte o animal mantinha sensivelmente os mesmos valores dos parâmetros bioquímicos mas encontrava-se anorético e apresentava quilotórax [confirmado pelas radiografias torácicas (Figuras nº 3 e nº 4) e pela citologia do aspirado (Figura nº 6) através de toracocentese ecoguiada (Figura nº 5)], provavelmente consequência do hipertiroidismo. Três dias depois houve recidiva do quilotórax tendo-se repetido os procedimentos anteriormente descritos e verificado a presença de pseudomembranas de fibrina.

O prognóstico em felídeos com hipertiroidismo normalmente é excelente, especialmente se tratados conjuntamente com radioterapia e fármacos anti-tiroideus, exceto se causado por carcinoma da tiróide ou se existirem patologias concorrentes, como a insuficiência renal (10-14% dos casos), sendo o tempo médio de sobrevivência significativamente mais curto nesses casos, como se verificou no caso clínico abordado (2-4).



Figura nº 3 - Radiografia, latero-lateral, do tórax de um felídeo com hipertiroidismo e quilotórax. Notar os pulmões comprimidos devido à efusão pleural.



Figura nº 4 - Radiografia, latero-lateral, do tórax do mesmo felídeo mas após a toracocentese. Notar a expansão pulmonar após remoção do fluído pleural.



Figura nº 5 - Toracocentese ecoguiada de um felídeo com quilotórax devido a hipertiroidismo.



Figura nº 6 - Fluído recolhido aquando da toracocentese ecoguiada. Notar as características macroscópicas, compatíveis com o diagnóstico de quilotórax.

2.5.6 – Ginecologia

Quanto à área de ginecologia, foram registados sete casos clínicos, sendo a maior parte destes devido a piómetra ou a pseudogestação (Tabela nº 1; Gráfico nº 6).

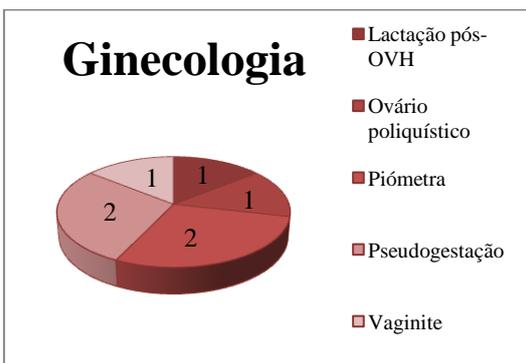


Gráfico nº 6 - Frequência absoluta de casos por sinal clínico/patologia da área clínica de ginecologia (pós-OVH: pós-ovariohisterectomia) (n=7).

A piómetra é mais comum em cadelas do que em gatas. É caracterizada pela presença de conteúdo purulento no útero e graus variáveis de infiltração de células inflamatórias no endométrio ou até no miométrio, sendo considerada uma emergência clínica já que pode originar endotoxemia, septicemia e rotura uterina (5).

Um dos dois casos de piómetra referidos na casuística dizia respeito a uma gata fêmea, recentemente resgatada da rua, sem qualquer sinal clínico, para além da distensão abdominal, e que se suspeitava estar gestante (5-7).

A gata foi então submetida a uma ovariopneumectomia, tendo-se verificado que o útero estava preenchido com exsudado purulento (Figuras nº 7 e nº 8). Detetou-se também peritonite devida a rotura de intestino, verificando-se a existência de uma massa associada (Figura nº 9), tendo-se efetuado uma enterectomia (Figura nº 10) e terapia de suporte.

A ovariopneumectomia (OVH) é o tratamento de eleição em casos de piómetra, pois elimina rapidamente a infeção bacteriana localizada, sendo também a única terapia curativa, já que a terapia médica resolve os sinais clínicos mas tem uma taxa de recidiva elevada (10-77%). Como tal, a OVH é sempre desejável, a menos que o proprietário da fêmea a deseje manter reprodutivamente ativa ou que, devido ao estado clínico do animal, a cirurgia não seja uma opção viável (5-7).

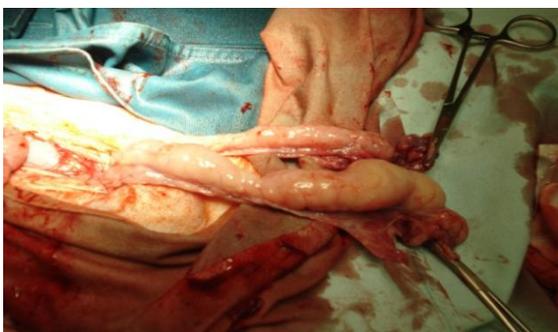


Figura nº 7 - Útero aumentado e preenchido por conteúdo purulento, numa gata com piómetra.

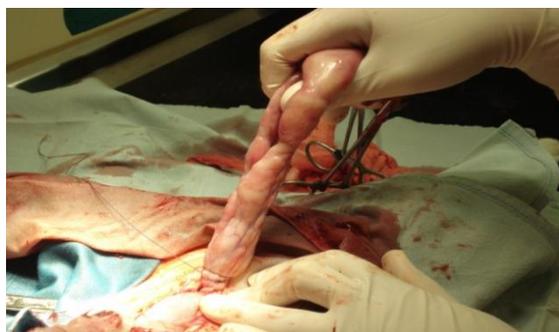


Figura nº 8 - Útero preenchido por conteúdo, aquando da OVH de uma gata com piómetra.



Figura nº 9 - Rotura do intestino com massa associada numa gata.



Figura nº 10 - Anastomose intestinal após enterectomia da porção intestinal lesionada numa gata.

A gata com piómetra avaliada durante o estágio, e referida anteriormente, não resistiu ao período pós-cirúrgico, o que poderá ser explicado pela patologia concorrente (possível neoplasia e peritonite devida a rotura intestinal) e pelo estado clínico crítico em que a mesma se encontrava (possível septicemia e endotoxemia). Este desfecho não era totalmente inesperado, devido ao diagnóstico da doença numa fase avançada e às complicações associadas, pois mesmo em casos em que o tratamento de suporte e a cirurgia foram instituídos mais cedo, verificaram-se taxas de morbidade de 3% a 20%, relativas a complicações associadas à piómetra, e taxas de mortalidade de 5% a 28%, provavelmente devido à piómetra ser uma patologia que provoca graves desequilíbrios metabólicos (5).

2.5.7 – Imagiologia

Quanto à área clínica de imagiologia, a radiologia (55%) foi o exame complementar utilizado mais vezes (oitenta e três vezes), seguindo-se a ultrassonografia abdominal (44%), realizada sessenta e cinco vezes, e, por último, a ecocardiografia (1%), que apenas se realizou duas vezes, por um médico veterinário especialista em cardiologia (Tabela nº 1; Gráfico nº 7).

2.5.8 – Neurologia

Em relação à área clínica de neurologia verificou-se um total de cinco casos clínicos sendo: dois relativos à apresentação clínica de síndrome vestibular periférica, resultante de otite média, num dos casos, e pólipos no canal auditivo, no outro; dois casos relativos a epilepsia e um caso a patologia neuromuscular. Este animal apresentava défices proprioceptivos em ambos os membros posteriores e paraparésia. Após excluir causas ortopédicas, o cão foi encaminhado para um centro de referência de modo a ser avaliado por um médico veterinário especializado em neurologia. Tratava-se de um animal jovem e foi observado na clínica para execução de um exame pré-compra/exame em ato de venda. Apesar de se suspeitar de polineuropatia ou distrofia muscular, desconhece-se o diagnóstico definitivo (Tabela nº 1; Gráfico nº 8).

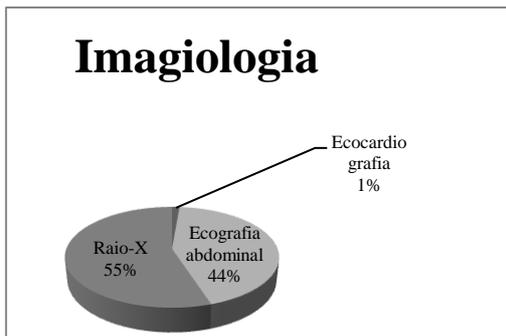


Gráfico nº 7 – Frequência relativa de casos (%) por exame complementar da área de imagiologia (n=150).

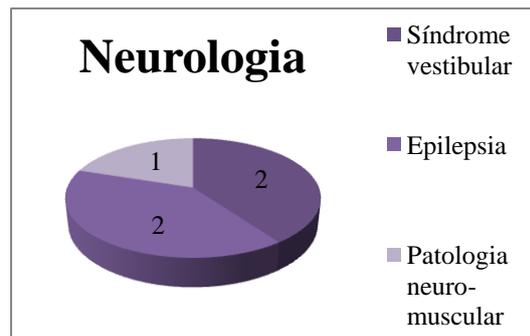


Gráfico nº 8 – Frequência absoluta de casos por procedimento da área de neurologia (n=5).

2.5.9 - Medicina Oriental

No único caso, fratura do sacro, utilizou-se a eletropuntura como coadjuvante da terapia instituída e com o intuito de melhorar o bem-estar do animal em questão. Optou-se pela não representação gráfica da casuística desta área (Tabela nº1).

2.5.10 – Neonatologia

Na área clínica de neonatologia também se registou apenas um caso clínico, em que se verificou rejeição do neonato por parte da progenitora, motivo pelo qual também não se considerou relevante a representação gráfica desta área clínica (Tabela nº1).

2.5.11 – Nutrição

Tal como na medicina oriental e na neonatologia, também na nutrição se verificou apenas um caso clínico, no qual o animal padecia de obesidade, pelo que também não se representou o gráfico correspondente a esta área clínica (Tabela nº1).

2.5.12 – Parasitologia

Também na área clínica de parasitologia, se verificou a existência de um único caso clínico, relativo a toxoplasmose, apesar de existirem outros casos nos quais os parasitas contribuíram de alguma forma para a apresentação clínica dos mesmos mas que foram referidos neste relatório noutras áreas clínicas que se consideraram mais adequadas, não sendo englobados na área de parasitologia para evitar a repetição (Tabela nº1).

2.5.13 – Obstetrícia

Na área clínica de obstetrícia foram realizados dois exames, um dos quais numa gata, de forma a averiguar a existência ou não de mais fetos, ainda por nascer, e se a fêmea

estava a recuperar como esperado. Já o outro procedimento consistiu no diagnóstico de gestação (Tabela nº 1).

2.5.14 – Odontologia

Em relação à área clínica de odontologia observaram-se oito casos, sendo: cinco referentes a animais submetidos a destartarização; dois relativos a pacientes com prognatismo e um em que se verificou a fratura de um dente canino, sendo que a porção restante do dente foi removida cirurgicamente por uma médica veterinária especializada em odontologia (Tabela nº 1; Gráfico nº 9).

2.5.15 – Oftalmologia

Quanto à área clínica de oftalmologia, verificaram-se doze casos clínicos, sendo a maior parte, quatro casos (34%), referente a conjuntivite (Tabela nº 1; Gráfico nº 10).

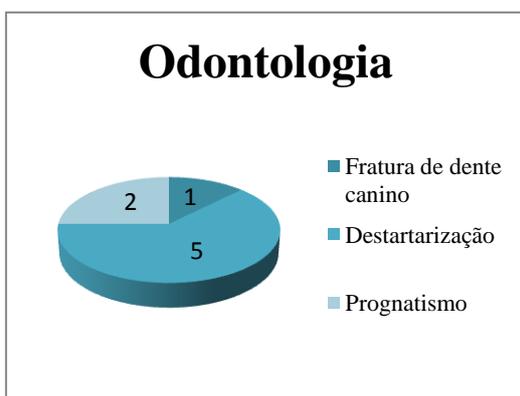


Gráfico nº 9 - Frequência absoluta de casos por patologia/procedimento da área de odontologia (n=8).

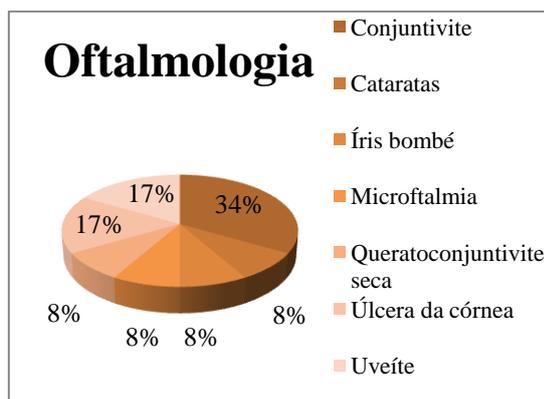


Gráfico nº 10 - Frequência relativa de casos (%) por patologia da área de oftalmologia (n=12).

2.5.16 – Oncologia

Verificaram-se catorze casos oncológicos, com predominância dos casos de neoplasia mamária (cinco casos), linfoma (três casos) e de fibrossarcoma (dois casos) (Tabela nº 1; Gráfico nº 11).

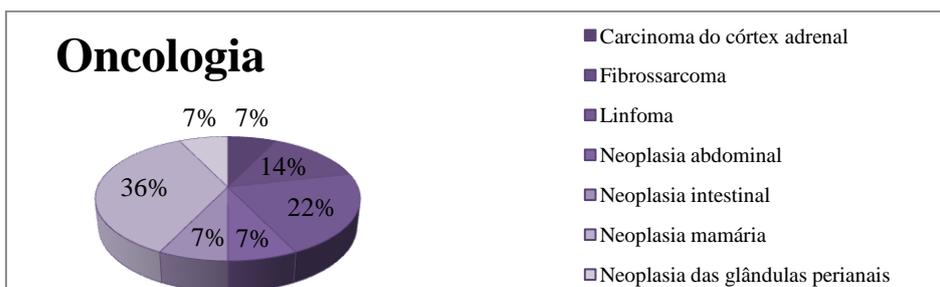


Gráfico nº 11 - Frequência relativa de casos (%) por patologia da área de oncologia (n=14).

O linfoma é uma neoplasia originada a partir de células linforeticulares de certos órgãos linfoides, como por exemplo linfonodos e baço, sendo uma das neoplasias mais comuns nos gatos [num estudo, de David Vail,2009, (n=400), 61% dos felídeos com tumores hematopoiéticos eram relativos a linfoma] (8,9).

Os linfomas podem ser classificados com base em critérios histopatológicos e com base na localização anatômica dos mesmos. Assim, segundo a última, verificam-se quatro tipos de linfoma: linfoma multicêntrico, linfoma mediastínico, linfoma extranodal e linfoma intestinal ou “alimentar”, sendo que o último se verifica mais frequentemente (em mais de 70% dos gatos com linfoma) e caracteriza-se pela infiltração solitária, difusa ou multifocal, do trato gastrointestinal, com ou sem linfadenopatia intra-abdominal e com possível envolvimento hepático. A localização mais frequente deste tipo de linfoma é no intestino delgado (em 50% a 80% dos casos), seguido do estômago (25% dos casos) e junção íleocecocólica e cólon, surgindo, normalmente, associado a inflamação crônica do intestino (8,9).

Um dos três casos de linfoma referidos na casuística tratava-se de um gato macho, adotado recentemente, desconhecendo-se, portanto, a idade precisa, que apresentava diarreia e massa palpável na região abdominal.

O diagnóstico do linfoma intestinal felino é normalmente efetuado por citologia (conclusiva em 70-75% dos casos) ou histologia (método de eleição para confirmar o diagnóstico, especialmente se citologia inconclusiva), podendo complementar-se com radiografia; ecografia; hemograma; análises bioquímicas; imunofenotipagem (sendo que 70-75% dos linfomas em gatos, bem como dois terços do linfoma intestinal são de células B, enquanto que a forma epiteliotrófica do linfoma intestinal tem origem maioritariamente em células T); análise clonal por reação em cadeia da polimerase (PCR), muito útil na diferenciação entre linfadenopatia e linfoma, e teste FIV-FeLV (8,9).

O gato referido anteriormente foi submetido a teste FIV-FeLV, tendo resultado negativo para ambos os vírus, não apresentando, portanto, nenhum destes fatores de risco. Na radiografia, observou-se uma massa abdominal e esplenomegália. Na ecografia foi possível verificar ainda o espessamento das ansas intestinais, bem como o aumento dos gânglios mesentéricos. A citologia por PAAF do baço e gânglio mesentérico resultaram inconclusivas. No hemograma verificou-se a existência de anemia não regenerativa, característica em casos de linfoma. A coprologia resultou sem alterações (8,9).

Procedeu-se então a laparotomia exploratória e biópsia, realizada abrangendo a espessura total do íleo e de um gânglio mesentérico. Durante este procedimento verificou-se que o baço apresentava aderências, a serosa intestinal, mais especificamente, associada ao íleo tinha uma textura granulosa, e, para além disto, observou-se linfadenopatia abdominal generalizada e aumento da espessura da parede de todo o intestino. Foi diagnosticado, por histopatologia, linfoma intestinal de células pequenas.

No final da cirurgia foi prescrito: Tolfedine ® (ácido tolfenâmico 4 mg/kg, SC primeira dose e depois PO, SID, durante três dias) e Clavubactin® (amoxicilina + ácido clavulânico 15 mg/kg, PO durante sete dias), sendo que no final da cirurgia se administrou Bupaq® (buprenorfina 0,02 mg/kg, SC).

O tratamento de eleição para o linfoma consiste na quimioterapia, combinada e/ou precedida ou seguida de cirurgia e/ou radioterapia, sendo que também já tem sido sugerido o transplante de medula óssea após radio- ou quimioterapia e, no caso de se tratar de linfoma intestinal, deve-se providenciar também suporte nutricional, especialmente se se verificar anorexia (9).

Treze dias após a realização da laparotomia exploratória, iniciou-se a quimioterapia com clorambucilo (20 mg/m², PO, a cada duas semanas) e prednisona (2 mg/kg, PO, SID), como recomendado na bibliografia. A acompanhar a administração do protocolo quimioterápico recomendou-se a monitorização da resposta à terapia, incluindo a realização semanal de hemograma dado que o clorambucilo tem efeito mielossupressor (8,9).

Um mês após início do tratamento o animal apresentava, na ecografia, esplenomegália e linfonodos aumentados, o que ocorre em alguns animais submetidos a este protocolo e nos quais, aquando da ausência de sinais clínicos, se recomenda a continuação do protocolo quimioterápico. No entanto, este felídeo, para além das alterações ecográficas, apresentava também diarreia hemorrágica (8,9).

O prognóstico é melhor em cães do que em gatos e pode ser estabelecido através do sistema de determinação de estágio da Organização Mundial de Saúde (WHO), sendo que em animais não tratados o tempo médio de sobrevivência é de quatro a oito semanas, enquanto que a taxa de resposta completa com quimioterapia combinada é de 50 a 70%, com uma remissão geral, média, de quatro meses e o tempo médio de sobrevivência de seis a nove meses, podendo, em 25 a 30% dos casos, tanto a remissão como o tempo de sobrevivência chegar a um ano ou mais (8,9).

2.5.17 – Ortopedia

Em ortopedia verificaram-se doze casos clínicos, sendo a maioria de origem traumática (Tabela nº 1; Gráfico nº 12).

2.5.18 – Pneumologia

Na área clínica de pneumologia registaram-se nove casos clínicos, sendo a maior parte relativa a casos de efusão pleural (três casos) (Tabela nº 1; Gráfico nº 13).

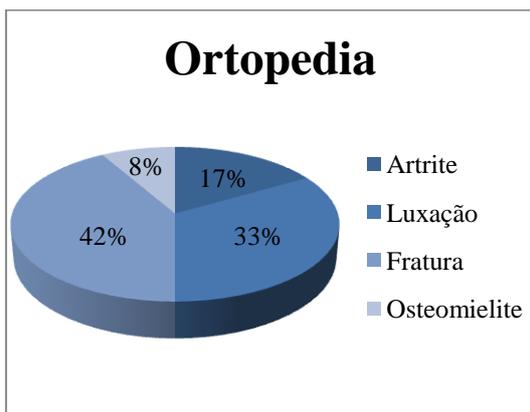


Gráfico nº 12 - Frequência relativa de casos (%) por patologia da área clínica de ortopedia (n=12).

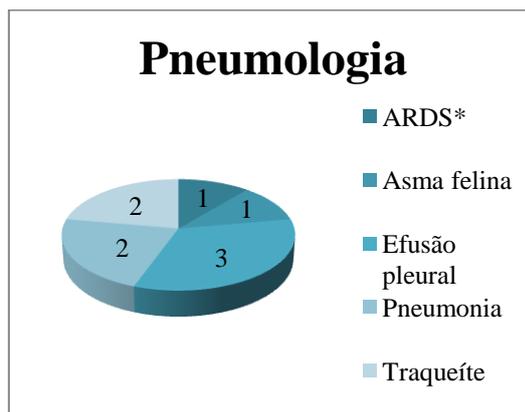


Gráfico nº 13 - Frequência absoluta de casos por sinal clínico/patologia da área clínica de pneumologia (n=9) (ARDS – *Acute respiratory distress syndrome*).

Durante o período de estágio foi recebido um cão macho, da raça Jack Russel Terrier, com sete meses de idade que havia sofrido uma contusão pulmonar traumática ao ficar preso na porta de um elevador. Este animal veio a desenvolver um quadro de síndrome de stresse respiratório agudo (*Acute respiratory distress syndrome* - ARDS). Esta síndrome consiste na manifestação clínica mais grave de lesão pulmonar aguda (*Acute lung injury* – ALI), síndrome de inflamação pulmonar que implica a infiltração pulmonar e alteração da permeabilidade capilar, podendo ser classificado como edema pulmonar não cardiogénico. A diferenciação entre ALI e ARDS é baseada no grau de hipoxemia, sendo que, no primeiro, a razão pressão parcial de O₂ no sangue arterial por fração de O₂ inspirado (PaO₂/FiO₂) é, no máximo, igual a 300 mmHg e no segundo esta razão é menor que 200 mmHg (10,11).

O cão apresentava, assim, patologia respiratória primária, fator de risco para o desenvolvimento de ARDS. Aquando do exame clínico apresentava dispneia, proteínas totais dentro dos valores de referência e broncogramas de ar nas projeções radiográficas realizadas ao tórax (latero-lateral direita e dorsoventral), sem evidências de alterações cardíacas (10-13).

O tratamento do ARDS baseia-se no tratamento da causa subjacente e na terapia de suporte, que, mesmo sendo agressiva tem muitas vezes resultados pouco satisfatórios (10-12).

Tendo em conta que a causa foi única e descontinuada, já se encontrava em resolução aquando do diagnóstico de ARDS, o tratamento deste caso clínico foi centrado na terapia de suporte agressiva (10-12).

Assim, o animal foi mantido durante quatro dias com fluidoterapia (LR suplementado com 5% de glucose + 20 mEq/L KCl, tendo passado no segundo dia para estereofundina AG) à taxa de 10 mL/h; furosemida (na dose de 2 mg/kg, IV, SID); metilprednisolona (na dose 1,6 mg/kg, IV, BID); butorfanol (na dose 0,4 mg/kg, IV, BID) + acepromazina (na dose 0,016 mg/kg, IV, 4 vezes ao dia); Duphalyte® (na dose 4 mL/kg); metronidazol (na dose 10 mg/kg, IV lento, BID); entubação para ventilação assistida [sedação com quetamina (5 mg/kg) e diazepam (0,25 mg/kg)]; entubação naso-gástrica (alimentação com Convalescence Support da Royal Canin®, 1/3 das necessidades energéticas no primeiro dia, 2/3 no segundo e totalidade das necessidades energéticas a partir do terceiro dia). Ao fim dos quatro dias o animal foi referenciado para poder ser sujeito a ventilação por pressão positiva expiratória tendo acabado por não resistir ao fim de algumas horas.

O prognóstico nos casos de ARDS é reservado, sendo que a ventilação dos animais afetados é difícil e mobiliza recursos que muitas das vezes não estão disponíveis, o que o piora significativamente (11,12).

2.5.19 – Otorrinolaringologia

Na área clínica de otorrinolaringologia verificaram-se trinta e quatro casos sendo a maioria relativa a: otites sem causa diagnosticada (doze casos), otites provocadas por *Malassezia pachydermatis* (onze casos) e otites causadas por *Otodectes cynotis* (sete casos) (Tabela nº 1; Gráfico nº 14).

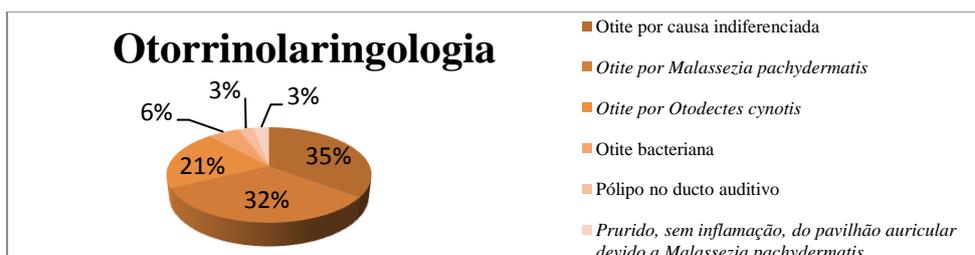


Gráfico nº 14 - Frequência relativa de casos (%) por sinal clínico/patologia da área clínica de otorrinolaringologia (n=34).

A otite externa consiste na inflamação grave e/ou crônica do epitélio do canal auditivo externo, sendo a patologia mais comum do ducto auditivo em cães (frequência de aproximadamente 15%) e gatos (frequência de aproximadamente 4%) (14,15).

O *Otodectes cynotis* é o ácaro mais frequentemente envolvido na origem das otites de animais de companhia, tendo-se verificado em 50% dos casos em gatos e em 5% a 10% dos casos em cães (14). Para além da causa primária, também se deve ter em conta, aquando da avaliação clínica de uma otite, os fatores de risco e os fatores perpetuantes, que podem influenciar tanto a progressão da patologia como a opção terapêutica a ser aplicada. Assim, dos sete casos de otite provocada por *Otodectes cynotis* avaliados durante o estágio um era relativo a um canídeo e seis a felídeos, sendo que três eram FeLV positivos, um tinha dermatofitose concorrente e outro apresentava hipersensibilidade (14,15).

Para auxiliar o diagnóstico e confirmar a causa e opção terapêutica mais adequada deve-se recorrer a (14,15):

- ✓ -Otoscopia: permite verificar a localização e causa da estenose ou obstrução do ducto auditivo e o tipo de secreção, bem como a existência ou não de alterações proliferativas e avaliar a membrana timpânica,
- ✓ -Citologia da secreção: método de eleição para identificar envolvimento de leveduras, ácaros (Figuras nº 11e nº 12) ou infeção bacteriana,
- ✓ -Cultura bacteriana e teste de sensibilidade a antibióticos,
- ✓ -Histopatologia (na diferenciação de pólipos ou neoplasia),
- ✓ -Radiografia,
- ✓ -Tímpanometria,
- ✓ -Meringotomia combinada com citologia e cultura bacteriana,
- ✓ -Tomografia axial computadorizada (TAC) ou ressonância magnética (RM).

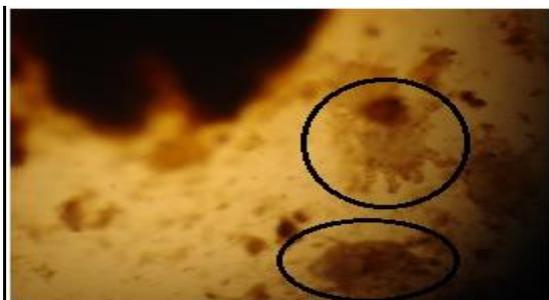


Figura nº 11 - Citologia de secreção auricular num caso de otite por *Otodectes cynotis* (assinalados). (ampliação: 400x).



Figura nº 12 - Citologia de secreção auricular num caso de otite por *Otodectes cynotis* (assinalados). (ampliação: 400x).

O tratamento da otite externa é baseado na limpeza e secagem do ducto auditivo, tratamento tópico ou sistémico e até ressecção lateral do canal auditivo ou ablação total do canal auditivo, dependendo da gravidade do caso (14,15).

As soluções de limpeza selecionadas nos casos clínicos verificados foram Otoclean® ou Douxo® loção micelar, sendo que a solução farmacológica de aplicação tópica selecionada para todos os casos foi Oridermyl® (que contém, por 100 g, permetrina (1 g), sulfato de neomicina (350000 UI) e acetono de triamcinolona (0,1 g); aplicação tópica, SID, até reavaliação) sendo prescrito por um mínimo de vinte e um dias. A duração do tratamento é normalmente de duas a quatro semanas, aconselhando-se a realização de citologia, aquando da reavaliação do animal, e continuando a terapia até uma semana após a cura. Todos os casos de otite provocada por *Otodectes cynotis*, avaliados durante o estágio apresentavam resolução da otite aquando da reavaliação (14).

2.5.20 – Profilaxia

Em relação a medidas profiláticas, registaram-se cento e noventa e quatro procedimentos, sendo que cento e cinquenta e quatro (80%) destes foram referentes a vacinação, o que pode ser explicado pelo facto de incluir a vacinação obrigatória por lei, para além dos reforços associados (Tabela nº 1; Gráfico nº 15).

2.5.21 – Toxicologia

Na área de toxicologia observaram-se quatro casos, sendo um relativo a uma intoxicação, cujo tóxico não foi identificado, um por intoxicação com deltametrina, um por intoxicação com ibuprofeno e um com veneno para baratas (organofosforado: clorpirifos) (Tabela nº1; Gráfico nº 16).

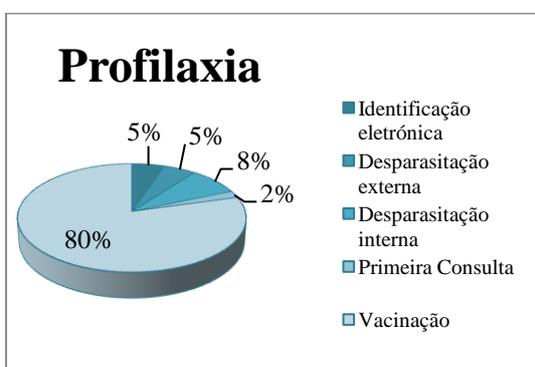


Gráfico nº 15 - Frequência relativa de casos (%) por procedimento profilático (n=194).

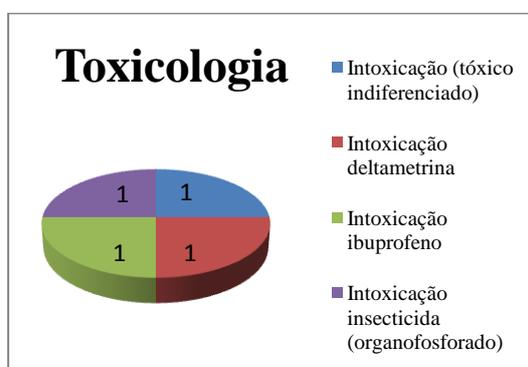


Gráfico nº 16 - Frequência absoluta de casos por patologia área clínica de toxicologia (n=4).

2.5.22 – Traumatologia

Verificaram-se vinte e sete casos de traumatologia: dezoito referentes a lacerações (66%); quatro relativos a hematomas (15%); um politraumatizado, resultante de atropelamento (4%) e quatro casos em que os animais manifestavam dor após episódio traumático mas não se verificou a existência de nenhuma lesão macroscópica (15%), resolvendo-se os casos sem que nenhuma terapêutica tenha sido instituída (Tabela nº 1; Gráfico nº 17).

2.5.23 - Análises Clínicas

Quanto a análises clínicas foram realizados duzentos e oitenta e oito procedimentos, dos quais, as análises bioquímicas (82 procedimentos) e as citologias (57 procedimentos) foram as análises predominantes, para além das sessenta e cinco análises efetuadas em laboratórios externos à clínica (Tabela nº 1; Gráfico nº 18).

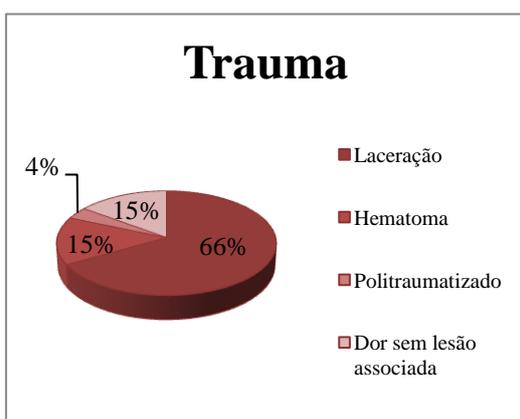


Gráfico nº 17 - Frequência relativa de casos (%) por tipo de lesão da área clínica de trauma (n=27).

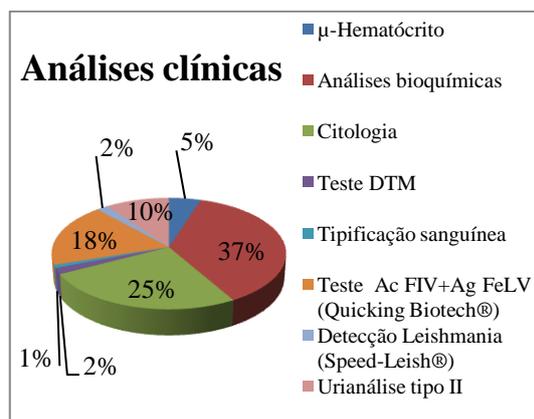


Gráfico nº 18 - Frequência relativa de análises clínicas (%) (n=223).

2.5.23.1 - Análises laboratoriais (realizadas em laboratórios independentes)

Em relação às sessenta e cinco análises efetuadas em laboratórios independentes da clínica, as que se requisitaram com maior frequência consistiram em hemogramas (dezanove) e histopatologias (nove) (Tabela nº 1; Gráfico nº 19).

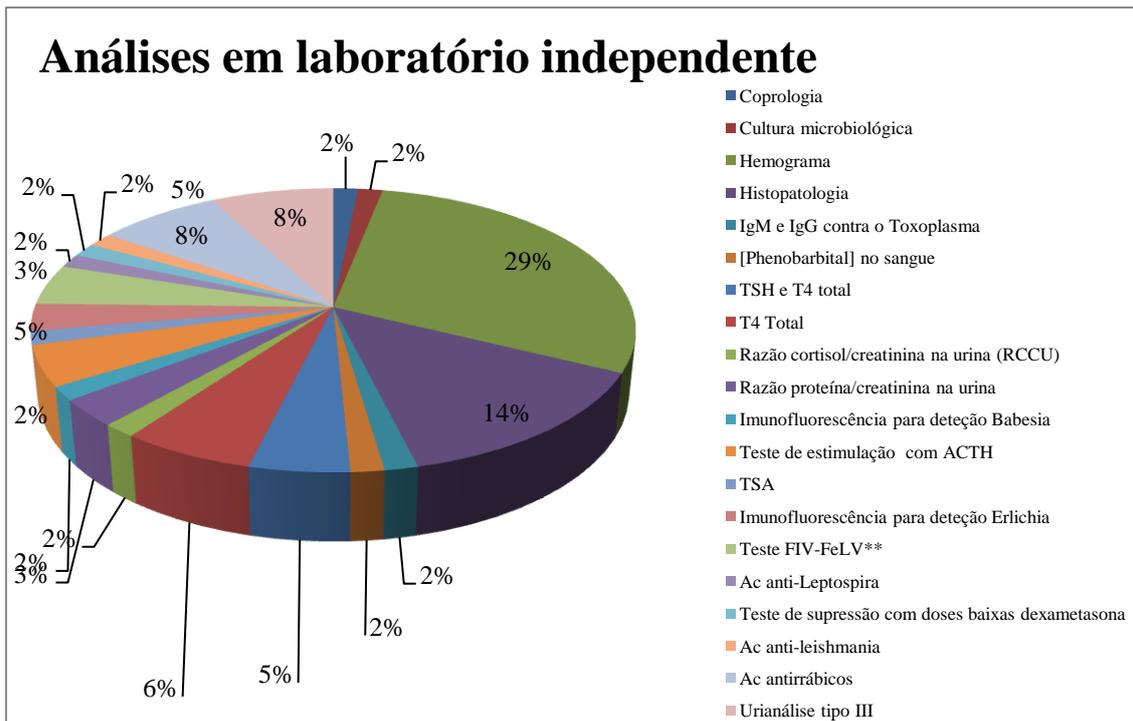


Gráfico nº 19 – Frequência relativa de análises (%) por “tipo” de análise efetuada em laboratório independente à clínica (n=65).

2.5.24 – Urologia

Verificaram-se vinte e oito casos relativamente à área clínica de urologia, constatando-se que a patologia do sistema urinário mais frequente foi a insuficiência renal crónica (46%), sendo que dos treze animais afetados apenas dois eram da espécie canina, sendo, portanto, os restantes onze, felídeos (Tabela nº 1; Gráfico nº 20).

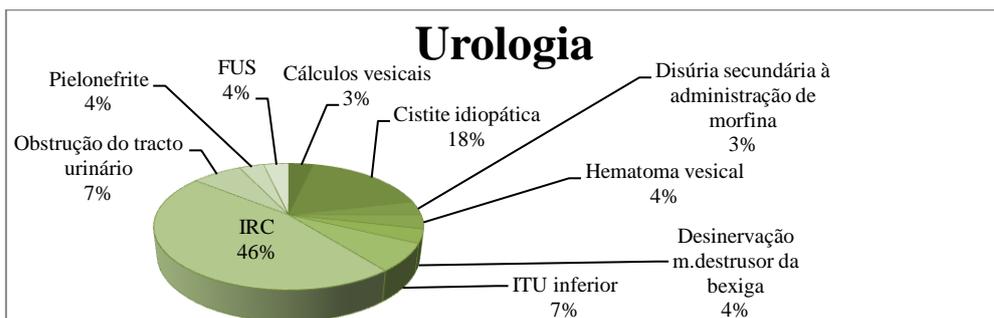


Gráfico nº 20 – Frequência relativa de casos (%) por sinal clínico/patologia da área clínica de urologia (n=28) (FUS – síndrome urológica felino; IRC – insuficiência renal crónica; ITU – infeção do trato urinário).

2.5.25 – Cirurgia

No total efetuaram-se cento e cinquenta e sete cirurgias durante o período de estágio, verificando-se uma maior frequência de orquiectomias (sessenta e cinco casos) e

ovariohisterectomia (sessenta casos) seguidas da extração de dentes (sete casos) e da laparotomia exploratória (cinco casos) (Tabela nº 1; Gráfico nº 21).

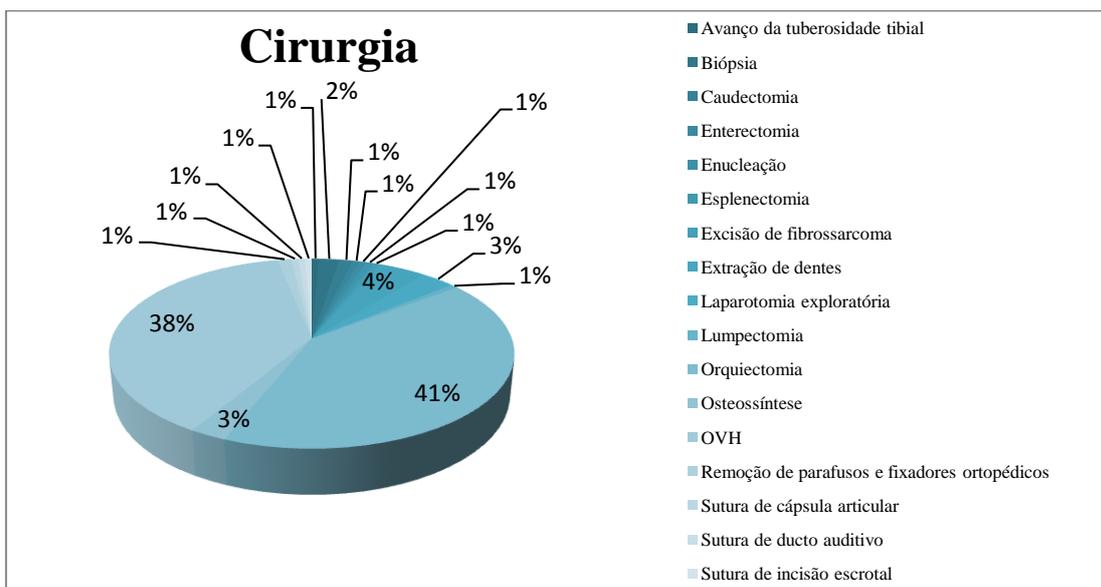


Gráfico nº 21 - Frequência relativa de casos (%) por procedimento cirúrgico (n=157) (OVH - ovariohisterectomia).

Registrou-se ainda um caso de fibrossarcoma felino, associado a vacinação.

Os fibrossarcomas são os tumores mesenquimatosos mais comuns nos felídeos (com uma frequência relativa de 17,4% (n=1155)), existindo três formas de fibrossarcoma felino registradas: forma multicêntrica, forma solitária e fibrossarcoma associado a vacinação, que foi a forma verificada no caso clínico patente da casuística (16,17).

Os sarcomas vacinais [frequentemente associados a vacinas com valência para o vírus da leucemia felina (FeLV) ou para a raiva] apresentam-se como uma massa de crescimento rápido ou lento, semanas a meses após a vacinação, em qualquer região do corpo, sendo mais comuns as regiões interescapular dorsal (como no caso clínico apresentado) (Figuras nº 13 e nº 14) e a região proximal do membro pélvico. (16-18).



Figura nº 13 - Felídeo, que apresentava uma massa firme e aderente na região interescapular dorsal



Figura nº 14 - Massa interescapular dorsal, em pormenor. É de notar a ulceração da mesma.

O diagnóstico de sarcoma vacinal é efetuado com base nas características macroscópicas e localização da massa, nos sintomas associados, nos resultados da biópsia e na citologia resultante de punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Esta, é essencial para a exclusão de diagnósticos diferenciais (Figuras nº 15 e nº 16). A ecografia abdominal, citologia e biópsia de linfonodos regionais e radiografias torácicas auxiliam na detecção de metástases (16,18,19).

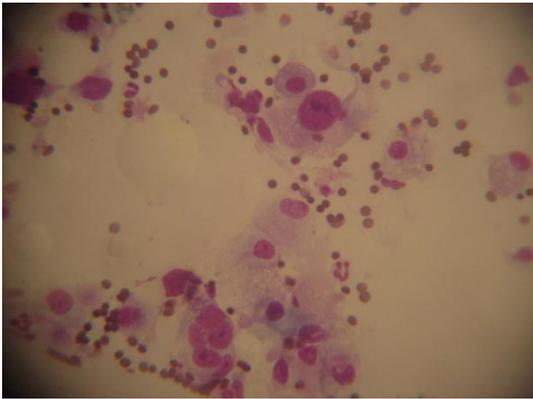


Figura nº 15 - Citologia de fibrossarcoma, “Jonas”.
Presença de células mesenquimatosas de perfil tendencialmente fusiforme, elevado grau de anisocitose e anisocariose. As células multinucleadas são comuns mas em pequena quantidade (coloração Diff Quick; ampliação:x400).

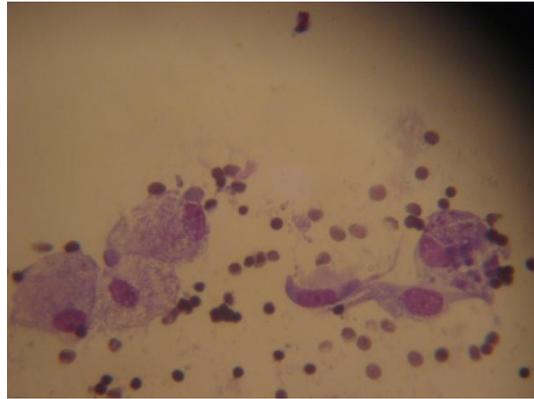


Figura nº 16 - Citologia de fibrossarcoma, “Jonas”.
Células predominantemente fusiformes, contorno irregular, núcleos de perfil variado (coloração Diff Quick, ampliação:x400).

Previamente à cirurgia foram efetuadas análises bioquímicas para avaliar as funções renal e hepática, bem como radiografias (Figuras 17 e 18).



Figura nº 17 - Projeção radiográfica latero-lateral direita do tórax do “Jonas”, na qual se confirma a ausência de metástases pulmonares visíveis.



Figura nº 18 - Projeção radiográfica ventro-dorsal do tórax do “Jonas”, na qual se confirma a ausência de metástases pulmonares visíveis.

A opção terapêutica tomada neste caso clínico foi a intervenção cirúrgica agressiva (Figuras nº 19 e nº 20), sendo este o tratamento de eleição segundo alguns autores. Num estudo em 100 gatos com sarcomas vacinais submetidos a cirurgia curativa, e utilizando margens laterais de 5 centímetros e dois planos musculares em profundidade, obteve-se exérese completa do tumor (em termos histológicos) em 97% dos casos havendo recidiva local em apenas 11% dos animais (16,18).



Figura nº 19 - Excisão de fibrossarcoma interescapular. É de notar as margens amplas, aconselhadas neste tipo de cirurgia.



Figura nº 20 -Sutura em “X”, com pontos simples e descontinuados, após remoção do fibrossarcoma.

Após a cirurgia iniciou-se a administração de medicação analgésica (Bupaq® - buprenorfina, na dose de 0,02 mg/kg, via SC, quatro vezes ao dia), continuando a medicação antibiótica e anti-inflamatória com meloxicam, na dose de 0,05 mg/kg, a partir do segundo dia de administração.

A proprietária não continuou a administração do antibiótico após a alta médica, o que pode ter contribuído para a deiscência da sutura, que se veio a verificar sete dias após a cirurgia, e que consiste numa complicação frequentemente associada a casos de excisão completa de fibrossarcoma vacinal localizado na região interescapular (16).

O prognóstico é tanto melhor quanto mais agressiva é a cirurgia curativa e menor o número de cirurgias efetuadas, sendo que a terapia coadjuvante com radioterapia, quimioterapia e/ou imunoterapia acarreta mais benefícios (16,17).

2.5.26 - Doenças infetocontagiosas

Na área clínica de doenças infeto-contagiosas verificaram-se trinta e dois casos clínicos, tendo-se verificado com maior frequência os casos de coriza em felinos (treze casos), os casos de gatos infetados com FeLV (sete casos) e os casos de tosse do canil (quatro casos) (Tabela nº 1; Gráfico nº 22).

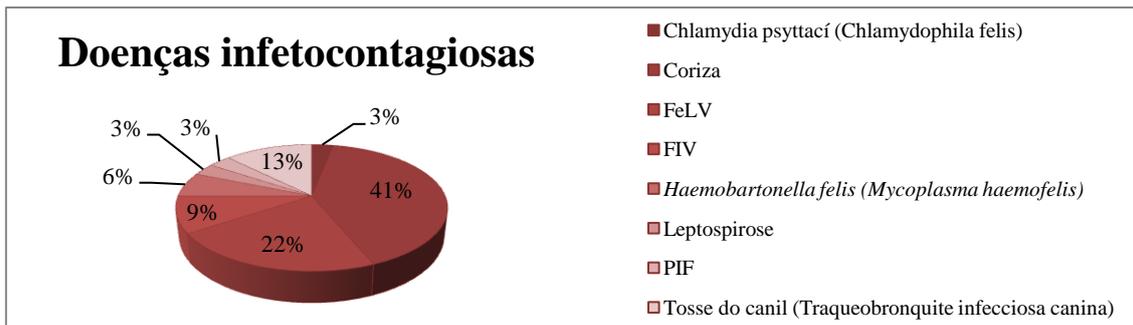


Gráfico nº 22 – Frequência relativa de casos (%) por patologia da área clínica de doenças infetocontagiosas (n=32) (FeLV – vírus da leucemia felina; FIV – vírus da imunodeficiência felina; PIF – peritonite infecciosa felina).

Também foi verificado um caso de leptospirose num cão.

A leptospirose é uma zoonose significativa a nível mundial cujo agente etiológico consiste numa espiroqueta filamentosa do género *Leptospira*, sendo a sua excreção intermitente, na urina de animais infetados, e podendo a excreção persistir durante anos após recuperação (20-22).

A transmissão é feita através de contacto direto com portadores ou excreções dos mesmos, através de ingestão de alimentos contaminados ou indiretamente através de fomites, sendo o período de incubação médio de quatro a doze dias (20-22).

Qualquer cão não vacinado pode desenvolver a patologia, apesar de se verificar maior incidência em cães machos e de meia-idade (22), como o animal do caso de leptospirose referido na casuística, que vivia numa quinta com outros cães.

Os sinais clínicos, se existentes, variam de acordo com vários fatores, como, por exemplo, a serovariedade responsável pela infeção e o tipo de infeção (aguda, subaguda ou crónica) (Tabela nº 2) (22).

No caso clínico observado o cão apresentava-se prostrado (Figura nº 21), febril, com dor à palpação abdominal, com vômito, mucosas ictéricas e oligúria. Aquando da colheita de sangue e centrifugação verificou-se que o plasma estava cor-de-laranja (Figura nº 22).

O diagnóstico deve ser realizado com base nos sinais clínicos e resultados de exames complementares, tendo em conta o tipo de infeção presente. Sendo que no teste de micro-aglutinação, que se deve testar para o maior número de *serovars* possível, um título positivo pode resultar de infeção ativa, infeção antiga ou vacinação (normalmente até anticorpos (Ac) < 1:3200). Já a infeção aguda pode resultar em falso-negativo, sendo que o pico nos Ac só se verifica às três ou quatro semanas, devendo o animal que

apresenta sinais clínicos compatíveis, mas cujo resultado foi negativo, ser novamente submetido a este teste dentro de duas a quatro semanas (20-22).

Foram efetuadas análises bioquímicas que sugeriram afeção hepática e renal.

Tabela nº 2 - Sinais clínicos verificados de acordo com o tipo de infeção aquando da leptospirose [adaptado de (20-22)].

Tipo de infeção	Sinais clínicos
Aguda	Anorexia; depressão; diarreia; letargia; mialgia; taquipneia; vômito; febre; taquicardia; mucosas pálidas; petéquias; equimoses; melena; epistaxe; podendo levar a choque e morte mesmo antes de se verificar sinais de afeção renal e hepática.
Subaguda	Febre; depressão; letargia; hepatomegália; renomegália; icterícia; conjuntivite; panuveíte; rinite; tonsilite; tosse; dispneia; desidratação; anorexia; vômito; insuficiência renal anúrica ou oligúrica; sinais consistentes com síndromes hemorrágicas.
Crónica (animais sobreviventes às duas fases anteriores)	Nefrite intersticial crónica; hepatite crónica ativa; poliúria; polidipsia; perda de peso; ascite; encefalopatia hepática secundária a insuficiência hepática.



Figura nº 21 - Cão com leptospirose a receber fluidoterapia I.V., sendo visível a prostração do animal.



Figura nº 22 - Plasma cor-de-laranja após centrifugação do sangue.

Foram efetuados testes sorológicos para diagnosticar erliquiose, babesiose e leptospirose, tendo o resultado sido positivo apenas para a última.

O tratamento da leptospirose pode ser dividido em duas fases com objetivos distintos:
 1º - Inibir, imediatamente, a multiplicação do organismo e reduzir rapidamente as complicações frequentemente fatais da infeção (como as insuficiências renal e hepática), iniciando-se a fluidoterapia, a administração de diuréticos, se envolvimento renal, e a antibioterapia,

2º - Eliminar o estado de portador, através da administração de fármacos como tetraciclina (exemplo: doxiciclina (2,5-5,0 mg/kg, PO, BID, durante duas a três semanas), devendo apenas optar-se por este fármaco se o animal não vomitar e a função hepática estiver assegurada), penicilinas, aminoglicosídeos ou novos derivados de eritromicina (20-22).

No caso clínico tratado durante o estágio, o tratamento antes da confirmação de diagnóstico foi baseado em: fluidoterapia com NaCl a 0,9%, à taxa de 150 mL/h, metoclopramida® (0,5 mg/kg. SC, BID), Bloculcer® (ranitidina, 2 mg/kg, SC, BID), Bupaq® (buprenorfina, 0,02 mg/kg, IM, SID); Baytril® (enrofloxacin, 5 mg/kg, IV lento, SID) e Hiperbiótico® (ampicilina, 20 mg/kg, IV lento, três vezes ao dia).

Após a confirmação do diagnóstico e restabelecida a hidratação do animal procedeu-se à administração de Dimazon® (furosemida, 0,5 mg/kg, IV lenta) e Lentocilin S2400® (benzilpenicilina, 40000 UI/kg, IM, SID), sendo, posteriormente, o animal reencaminhado para fazer hemodiálise, como recomendado em casos em que o paciente apresenta insuficiência renal oligúrica ou anúrica (22).

A extensão das lesões renais após o tratamento determina o prognóstico dos cães afetados, sendo que enquanto alguns animais apresentam melhorias clínicas, outros desenvolvem azotemia persistente (21).

De modo a prevenir a propagação da leptospirose os cães infetados devem ser isolados e manipulados com certas medidas de proteção. Todos os animais portadores devem ser submetidos ao tratamento com doxiciclina e todos os cães devem ser vacinados contra a leptospirose pois a vacinação reduz a severidade da patologia e por vezes diminui a excreção de leptospira na urina, devendo-se vacinar contra o maior número de serovariedades possível (20-22).

2.5.27 – Gastroenterologia

Na área clínica de gastroenterologia verificou-se um total de setenta e cinco casos clínicos sendo que os mais frequentemente verificados consistiam nos casos de enterite (vinte e oito casos), nos casos de gastrite (vinte casos) e nos de gastroenterite (dez casos) (Tabela nº 1; Gráfico nº 23).

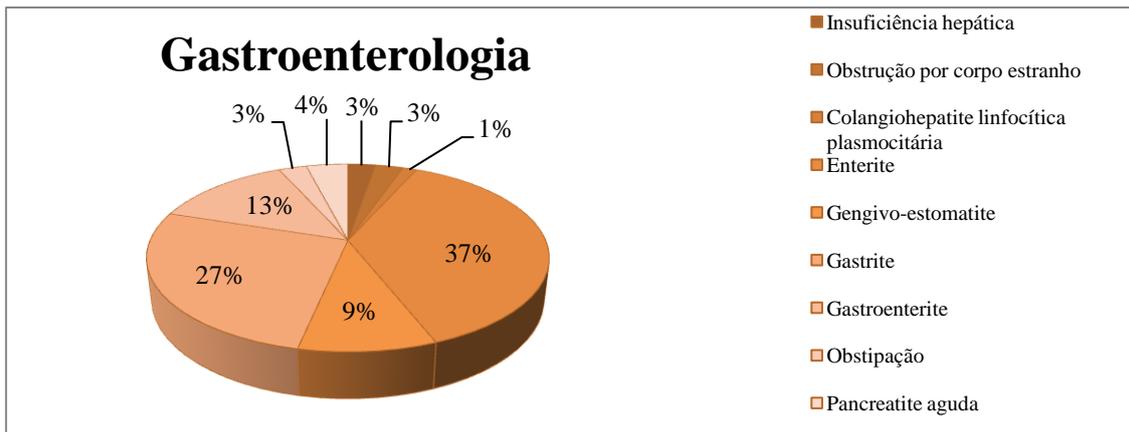


Gráfico nº 23 - Frequência relativa de casos (%) por patologia da área clínica de gastroenterologia (n=75).

Foram observados sete casos de gengivo-estomatite crónica felina, patologia relativamente comum em gatos, sendo das condições mais dolorosas nesta espécie (23).

Esta afeção é caracterizada pela inflamação, normalmente bilateral e simétrica, e proliferação da gengiva e mucosa oral (Figura nº23), podendo nalguns casos ocorrer ulceração dos tecidos, que se tornam friáveis e as hemorragias frequentes (23,24).

Acredita-se que a etiologia seja multifatorial e a doença periodontal pode ser a causa primária, sendo que se suspeita que estes animais tenham uma reação inflamatória exagerada à presença de placa bacteriana (23,25).

Em dois dos sete casos de gengivo-estomatite crónica felina, abordados no estágio, verificou-se a presença de patologias que poderiam ter sido fatores predisponentes para esta doença: num, a presença de infeção por FeLV e noutro por calicivírus (23,25,26).

Nos casos desta patologia verificados durante os estágio a abordagem diagnóstica e terapêutica, apesar de variar consoante o caso, passava maioritariamente por: exame da cavidade oral (Figura nº23), testes FIV-FeLV, biópsia (Figura nº24) das lesões inflamatórias e extração dos dentes pré-molares e molares (Figura nº25), sendo que num dos sete casos se teve de recorrer à extração da quase totalidade dos dentes, poupando-se apenas os caninos superiores; antibioterapia durante oito dias com amoxicilina + ácido clavulânico (Noroclav®, na dose de 15 mg/kg combinado, SID, PO); analgesia com buprenorfina (Bupaq® 0,02 mg/kg, BID, IM); anti-inflamatórios não esteroides (Tolfedine®, ácido tolfenâmico, na dose 4 mg/kg SID, SC ou Loxicom®, meloxicam, dose inicial 0,2 mg/kg, SC, SID e a partir do primeiro dia, 0,05 mg/kg) ou esteroides (Solu-medrol 40®, metilprednisolona, na dose 2,4 mg/gato, cada 48h, IM, ou Depo-medrol®, na dose 4 mg/kg, IM, cada dois meses) e soluções antissépticas (Stomodine®,

clorexidina tris-EDTA, BID, aplicação tópica). Num dos sete casos optou-se, após extração dentária, pela administração intra-lesional de Solu-medrol® (Figura nº26).



Figura nº 23 - Gengivo-estomatite crónica felina numa gata.



Figura nº 24 - Biópsia da mucosa oral de um felídeo com gengivo-estomatite crónica felina.



Figura nº 25 - Extração cirúrgica de pré-molares e molares, num felídeo com gengivo-estomatite crónica felina.



Figura nº 26 - Administração intralesional de Solu-medrol® num felídeo com gengivo-estomatite crónica felina.

2.5.28 – Dermatologia

Quanto à área clínica de dermatologia verificaram-se sessenta e seis casos, sendo que as afeções predominantemente encontradas consistiam em dermatite alérgica à picada de pulga (nove casos) e atopia (nove casos) (Tabela nº1; Gráfico nº24).

Foram diagnosticados dois casos de dermatofitose em gatos.

Em animais com patologias dermatológicas a incidência de dermatofitose é aproximadamente 0,26% a 5,6% do total de casos, sendo mais comum em gatos do que em cães (27,28).

O microrganismo mais frequentemente implicado na etiologia de dermatofitoses em animais de companhia é o *Microsporum canis*, sendo que em gatos chega a ser o responsável por 98% dos casos de dermatofitose (27-29).

A transmissão deste dermatófito pode ser efetuada através do contacto direto com animais portadores ou infetados e por fomites, permanecendo infetante no ambiente durante meses e apresentando um tempo de incubação de sete a catorze dias (27-29).

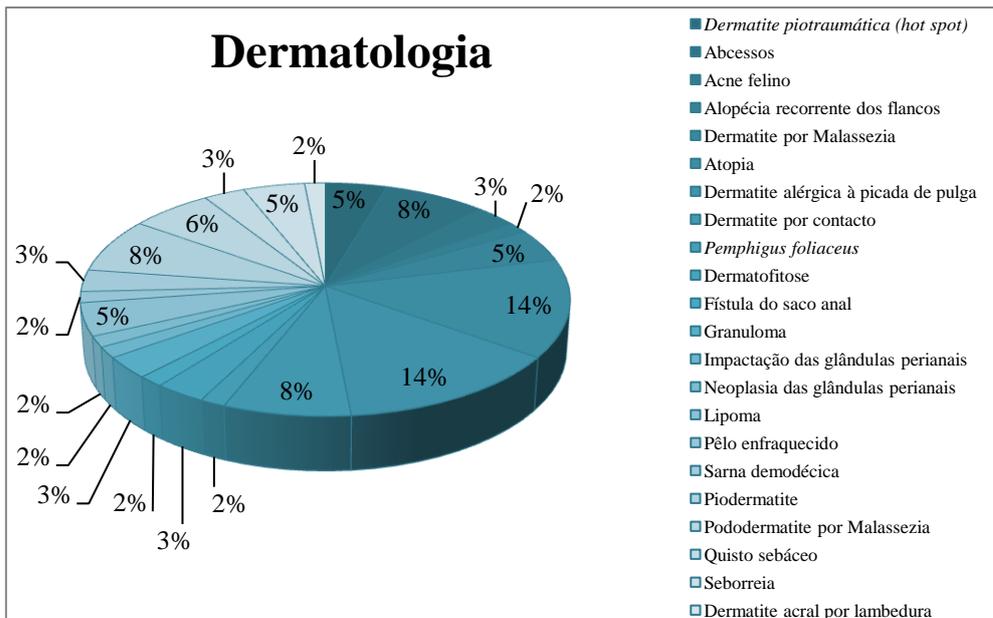


Gráfico nº 24 - Frequência relativa de casos (%) por patologia da área clínica de dermatologia (n=66).

Num dos casos clínicos observados, tratava-se de uma gata da raça Persa, com três meses de idade, logo com o sistema imunitário imaturo, sendo que apresentava uma patologia concorrente (coriza) com a dermatofitose, reunindo, assim, mais de um fator de risco para a infeção com *Microsporium canis* (27-29). O animal apresentava lesões múltiplas, circulares e alopecicas, sendo o pelo facilmente destacável, o que levou à suspeita de dermatofitose, já que as lesões características são alopecicas, circulares, podem ser solitárias ou múltiplas e localizam-se frequentemente na cabeça, pavilhões auriculares e extremidades dos membros (27,28).

A cultura de fungos em meio de cultura de dermatófitos (DTM), seguida de identificação microscópica do microrganismo, é o teste de eleição para o diagnóstico de dermatofitose. No entanto, como os dermatófitos são de crescimento fastidioso, pode demorar até três semanas para o meio de cultura mudar de cor (para vermelho (Figura nº 28)) e se verificar a formação de micelas (que no caso do *M.canis* têm pigmentação amarelada). A espécie de dermatófito implicada é identificada através do número de segmentos das macroconídeas, que consiste em mais de seis no caso do *M.canis* (Figura nº 27), como se verificou na observação microscópica das micelas que cresceram no DTM, decorrente da amostra de pelo e escamas de pele retirada da gata Persa durante o estágio (Figura nº 29) (27-30).

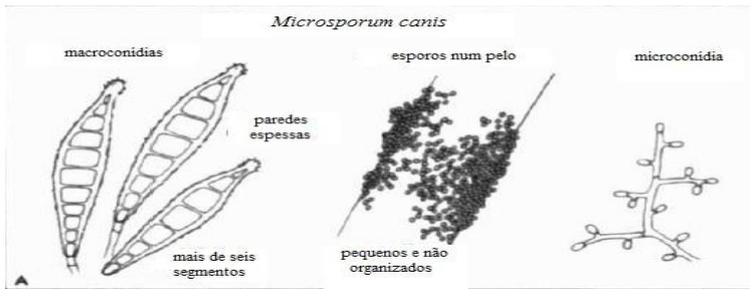


Figura nº 27 - Representação esquemática de esporos, macroconídias e microconídias do *M. canis* [adaptado de (30)].



Figura nº 28 - Micelas de *M. canis* num DTM positivo (é de notar a coloração avermelhada do meio de cultura).

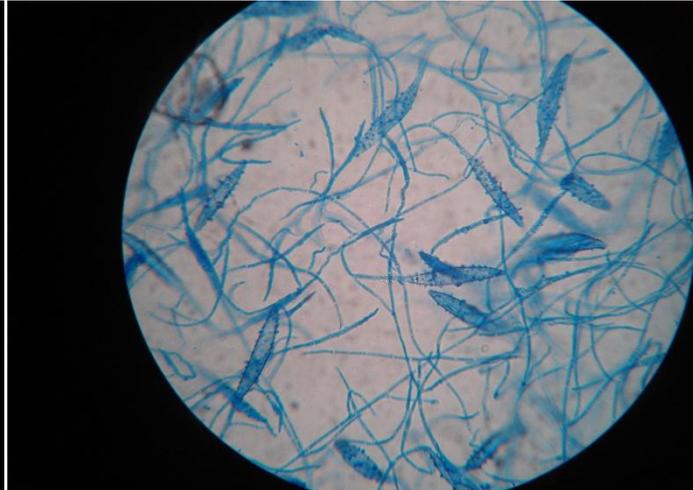


Figura nº 29 - Observação de macroconídias de *Microsporium canis* (com mais de seis segmentos) ao microscópio óptico (ampliação: 400x; coloração: azul de algodão).

Neste caso, optou-se inicialmente pelo tratamento da patologia concorrente, limpeza e antissepsia das lesões com iodopovidona e aplicação de ácidos gordos (Dermoscent® spot on, uma vez por semana, durante quatro semanas). Após a confirmação do diagnóstico e identificação do microrganismo envolvido (*Microsporium canis*) optou-se pela administração de Itrafungol® (itraconazol, na dose de 5 mg/kg, PO,SID), como recomendado, tendo-se observado melhoria, e continuando-se o tratamento, efetuando reavaliações semanais, até se obter um resultado negativo em nova cultura em meio DTM (27-29).

III – Monografia – Hiperadrenocorticismo em animais de companhia

3.1 – Introdução

O hiperadrenocorticismo (síndrome de Cushing) é uma afeção endócrina caracterizada por um aumento nas concentrações de glucocorticoides no organismo, seja este aumento devido a excesso de produção, Cushing espontâneo, ou a excesso de administração, Cushing iatrogénico (31-34).

Alguns autores consideram o hiperadrenocorticismo a patologia endócrina com alterações dermatológicas mais importante em cães, para além de ser muito comum (um a dois cães em cada mil apresenta Cushing), representando 2% dos casos dermatológicos, dos quais 1,5% correspondem a hiperadrenocorticismo iatrogénico e 0,5% a hiperadrenocorticismo espontâneo (32,35).

Quanto aos felídeos, a síndrome de Cushing é rara (com apenas um total de 75 a 100 casos clínicos reportados) e, apesar das características clínicas serem comuns às dos cães, verificam-se diferenças cruciais, tais como uma grande probabilidade de diabetes mellitus concorrente; perda de peso progressiva, levando mesmo à caquexia, e síndrome felina da pele frágil (31,36-38).

3.2 – Fisiologia

Nos animais de companhia cada glândula adrenal é constituída por um córtex e uma medula, sendo que o córtex e a medula são duas glândulas endócrinas distintas, tanto embriologicamente como funcionalmente (37).

O córtex adrenal, produtor de aproximadamente trinta hormonas diferentes, mas cuja maior parte tem pouca relevância clínica, reveste completamente a medula, que produz catecolaminas, e corresponde a 10-20% do volume total da glândula adrenal, sendo constituído por três zonas distintas:

-*Zona glomerulosa* (25% do córtex): zona mais externa e que produz hormonas mineralocorticoides extremamente importantes na homeostasia dos eletrólitos e da água;

-*Zona fasciculata* (60% do córtex): zona intermédia e que produz hormonas glucocorticoides, bem como hormonas sexuais, produzidas em pequenas quantidades, especialmente as masculinas, e que têm moderada atividade androgénica, sendo clinicamente pouco importantes;

-*Zona reticularis* (15% do córtex): zona mais interna que também produz glucocorticoides e hormonas sexuais (Figuras nº 30 e nº 31) (31,37,39).

Já a secreção da ACTH pela adeno-hipófise (hipófise anterior) é regulada pelo hipotálamo, mais especificamente pelos neurónios do núcleo paraventricular do hipotálamo e sistema nervoso central (SNC), através de hormonas hipofisotróficas como a hormona libertadora de corticotrofinas (CRH) e a vasopressina, sendo que já foi proposta a existência de um *feedback* negativo da ACTH sobre a CRH (Figura nº32) (31,33,34,37).

A ACTH segregada para a circulação sistémica provoca então libertação de cortisol do córtex adrenal, aumentando as concentrações séricas quase imediatamente (Figura nº32) (31,34,37).

O cortisol exerce *feedback* negativo no hipotálamo, diminuindo a produção de CRH, e na hipófise anterior, diminuindo a libertação de ACTH, o que auxilia a regulação da concentração plasmática do cortisol (Figura nº32) (31,34,37,41,42).

Contudo, as células produtoras de POMC da parte intermédia da hipófise são resistentes à supressão pelos glucocorticoides (*feedback* negativo) devido ao facto de não possuírem recetores para os mesmos, cabendo à influência dopaminérgica do hipotálamo a inibição da POMC e consequentemente da ACTH (33,42).

A secreção de CRH e de ACTH é, por norma, episódica e pulsátil, o que resulta na flutuação das concentrações de cortisol ao longo do dia, sendo que se acredita na preponderância do ciclo circadiano (variação do dia) neste tipo de libertação hormonal, considerando-se as concentrações de cortisol mais elevadas durante o período da manhã no cão e mais elevadas durante a noite no gato, apesar de que se tem vindo a revelar difícil confirmar cientificamente esta afirmação (31,37).

A libertação pulsátil destas hormonas é perpetuada pelo *feedback* negativo exercido pelo cortisol, exceto durante períodos de stresse, nos quais, tanto a concentração de ACTH como a do cortisol se mantêm elevadas, ultrapassando-se esse controlo (31,37).

A ativação do sistema imunitário também induz o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, devido ao facto das citocinas, principalmente a interleucina-1, estimularem a produção de CRH pelo hipotálamo (31,37).

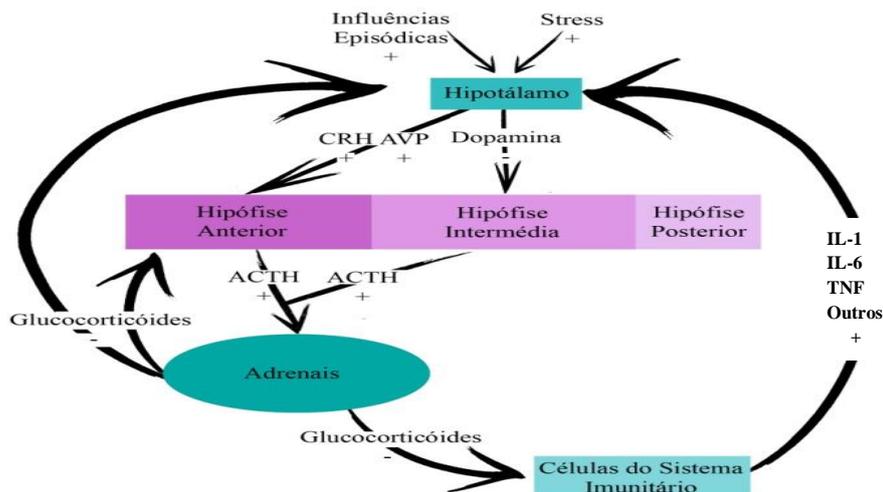


Figura nº 32 - Controlo hormonal “normal” do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sendo: CRH (hormona libertadora de corticotrofinas); AVP (arginina vasopressina); ACTH (hormona adrenocorticotrófica); TNF (fator de necrose tumoral); IL-1 (interleucina 1); IL-6 (interleucina-6) [adaptado de (43)].

Os glucocorticoides produzem variados efeitos no organismo, mais especificamente ao nível de:

- ✓ - Metabolismo dos hidratos de carbono: estimulam a gluconeogénese hepática ao induzir a formação de enzimas; aumentam a quantidade de glicogénio armazenado nos hepatócitos; diminuem a taxa de utilização da glucose pelas células; aumentam a glicemia e conseqüentemente a quantidade de insulina no sangue;
- ✓ - Metabolismo proteico: aumentam o catabolismo e diminuem a síntese proteica em quase todas as células, exceto nos hepatócitos; levam a catabolismo proteico nos músculos que resulta em atrofia muscular e fraqueza, bem como a osteopenia (também devida ao balanço negativo do cálcio que tem a sua excreção renal aumentada); diminuem o transporte de aminoácidos para outras células que não os hepatócitos levando a um aumento da concentração de aminoácidos no sangue; aumentam a taxa de utilização de aminoácidos pelo fígado, levando a aumento da conversão dos mesmos em glucose, aumentam a síntese de proteína no fígado, especialmente a de proteínas plasmáticas e aumentam a desaminação de aminoácidos pelo fígado;
- ✓ -Metabolismo dos lípidos: aumentam a lipólise resultando na libertação de ácidos gordos e glicerol, efeito contrariado pela insulina que inibe a lipólise e estimula a lipogénese, sendo que, se em demasia, a insulina leva à cetogénese; redistribuem o tecido adiposo para o abdómen e parte posterior do pescoço;

- ✓ - Efeitos anti-inflamatórios: estabilizam as membranas dos lisossomas reduzindo a libertação de enzimas proteolíticas pelas células danificadas; diminuem a permeabilidade capilar inibindo a redistribuição plasmática para os tecidos bem como a diapedese; diminuem a capacidade leucocitária de digestão de tecidos fagocitados e conseqüentemente a libertação de material inflamatório; suprimem o sistema imunitário, mais especificamente as células T, causam linfopenia e eosinopenia; podem diminuir, quando em excesso, a produção de anticorpos, sendo que a produção anamnésica de anticorpos vacinais (exemplo: reforços vacinais) parece relativamente resistente (37,40,44).

O resultado dos efeitos dos glucocorticoides num animal saudável é o equilíbrio entre ações antagónicas, por exemplo o aumento da insulina, secundário ao aumento da glicemia, que contraria a atividade dos glucocorticoides. Contudo, os glucocorticoides provocam alterações em diferentes sistemas e funções dos órgãos, especialmente se em excesso, como por exemplo no rim, em que se verifica um aumento da taxa de filtração glomerular e inibição da ação ou libertação da hormona antidiurética (ADH), levando a poliúria (37,40).

3.3 – Etiopatogenia

O hiperadrenocorticismo pode ser classificado, quanto à sua etiologia, como iatrogénico ou espontâneo, sendo que, dentro do último pode ainda ser considerado hiperadrenocorticismo hipófiso-dependente (HHD), no qual se verifica secreção excessiva de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise, ou hiperadrenocorticismo adreno-dependente (HAD), que se encontra associado a uma patologia adrenal primária (32-37,45-47).

3.3.1 - Hiperadrenocorticismo hipófiso-dependente

O HHD consiste na causa mais comum de hiperadrenocorticismo espontâneo, sendo que representa aproximadamente 80-85% dos casos de Cushing espontâneo, tanto em cães como em gatos (31-38,46-49).

O achado histológico mais comum em cães com HHD é o adenoma da hipófise anterior (registado em mais de 80% dos casos de cães com HHD), também denominado corticotrofinoma ou adenoma corticotrófico, seguido do adenoma da parte intermédia da hipófise, significativo clinicamente pois a libertação de ACTH nesta zona encontra-se

sob controle neurológico direto, efetuado principalmente através da inibição pela dopamina, e mais raro ainda o carcinoma funcional da hipófise (32,33,36,37,46).

Quanto ao tamanho da massa, aproximadamente 50% dos cães com HHD apresentam, aquando do diagnóstico, tumores hipofisários com menos de três milímetros de diâmetro, sendo que 30-40% apresentam neoplasias com diâmetro entre os três e os dez milímetros, denominados microadenomas (32,34,36,37).

Já os macroadenomas (tumores com mais de dez milímetros de diâmetro) encontram-se presentes em aproximadamente 10-20% dos casos de HHD em cães e são capazes de invadir estruturas adjacentes e causar sinais clínicos neurológicos (síndrome do macrotumor hipofisário, no qual se verifica predominantemente: o estupor, a inapetência o *head pressing*; o *circling* e até mesmo adipsia ou falha na regulação da temperatura) se a expansão dorsal para o tálamo e hipotálamo for demasiado rápida, o que é raro pois normalmente apresentam crescimento lento. Contudo, a correlação entre o tamanho da massa hipofisária e a presença de sinais neurológicos não é clara, já que se registaram neoplasias hipofisárias de diâmetro superior a 12mm sem sinais neurológicos associados e tumores hipofisários compreendidos entre os 8mm e os 24mm com associação dos ditos sinais (32,36,37,39).

As neoplasias hipofisárias produzem a ACTH em quantidades excessivas e têm a agravante de serem relativamente menos sensíveis ao *feedback* negativo realizado pelo cortisol, logo, o controlo da produção de ACTH deixa de ser realizado, o que leva a uma hiperplasia adrenocortical bilateral com conseqüente excesso de secreção de cortisol (Figura nº33) (32-34,36,37,46).

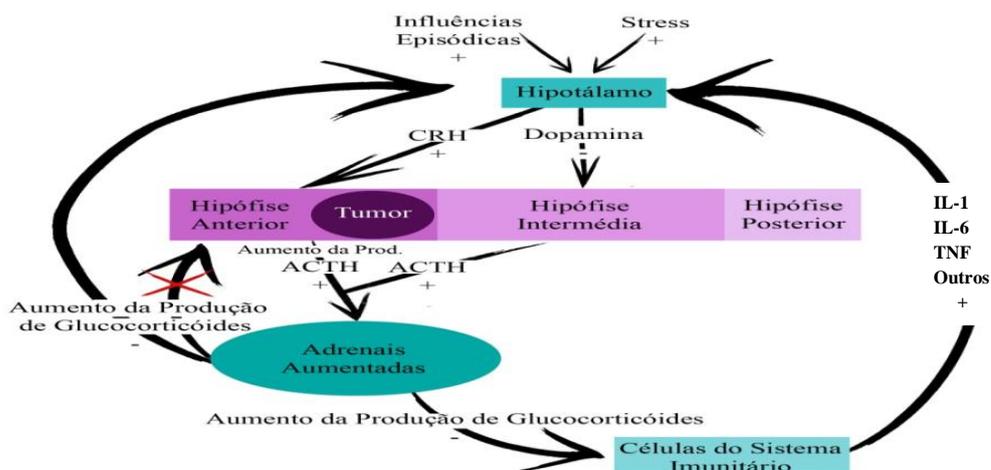


Figura nº 33 - Esquema do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal de um animal de companhia com hiperadrenocorticismo hipofiso-dependente, sendo: CRH (hormona libertadora de corticotrofinas); ACTH (hormona adrenocorticotrófica); TNF (fator de necrose tumoral); IL-1 (interleucina 1); IL-6 (interleucina-6) [adaptado de (36)].

Normalmente considera-se que 90% dos cães com HHD têm um tumor hipofisário associado. Contudo, para os restantes 10% ainda não se encontrou a causa precisa do HHD, tendo sido propostas as seguintes possibilidades: falha primária no mecanismo de *feedback* efetuado pelo cortisol ou um excesso de produção de CRH pelo hipotálamo, que, ao estimular excessivamente as células corticotróficas da hipófise anterior, leva a uma hiperplasia das mesmas, e conseqüentemente, a um aumento desmedido da produção de ACTH (32,37).

3.3.2 - Hiperadrenocorticismo adreno-dependente

Já o HAD ocorre em aproximadamente 15-20% dos casos de Cushing espontâneo, tanto em cães como em gatos (31,32,36-38,45-48).

O adenoma e o carcinoma das adrenais ocorrem sensivelmente com a mesma frequência em ambas as espécies, sendo que existem algumas características que aumentam a suspeição clínica em relação a um ou a outro:

- ✓ - Carcinoma – parece maior na ecografia abdominal; invasão das estruturas adjacentes (por exemplo: veia frénico-abdominal; veia cava caudal e rim); possuir metástases no fígado rim e pulmão; ser hemorrágico e/ou necrótico; apresentar calcificação ou não (50% dos carcinomas adrenocorticais apresentam calcificação);
- ✓ - Adenoma – pequeno; bem delimitado; sem metástases; não invasivo das estruturas envolventes; pode apresentar calcificação ou não (50% dos adenomas adrenocorticais apresentam calcificação) (32-34,36-38,45,48).

Aproximadamente 10% dos casos de HAD apresentam neoplasias adrenocorticais bilaterais sendo, neste caso, comum a coexistência de neoplasia adrenocortical funcional ou não funcional com feocromocitoma, na glândula contralateral (33,34,36,37,45).

Noutros casos de Cushing em cães verifica-se a hiperplasia macronodular das adrenais, na qual as glândulas se apresentam aumentadas e com nódulos múltiplos e de tamanho variável no córtex adrenal, que apesar de não ter a sua patogénese completamente esclarecida foi referida como possível variação anatómica da hiperplasia adrenal bilateral provocada pelo HHD (36).

As neoplasias adrenocorticais funcionais são independentes da ação efetuada pela ACTH, libertando quantidades excessivas de cortisol, e até mesmo de esteroides sexuais, independentemente do controlo hipofisário (Figura nº 34) (34,36,45,46).

O cortisol provoca então *feedback* negativo na produção hipofisária de ACTH que, por sua vez e como está em menor concentração, leva a atrofia das células saudáveis, tanto na glândula adrenal afetada como na contralateral, o que resulta numa imagem ecográfica de assimetria entre as duas glândulas adrenais e de uma ilusão de dilatação medular, devido à deficiência do córtex adrenal (32,34,36,37,45,46).

A maior parte dos tumores adrenais parece conter recetores para a ACTH e respondem, nalgum grau, à administração exógena da mesma. Por outro lado, as neoplasias adrenocorticais são, normalmente, não reativas à manipulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical, com glucocorticoides, como por exemplo a dexametasona (36).

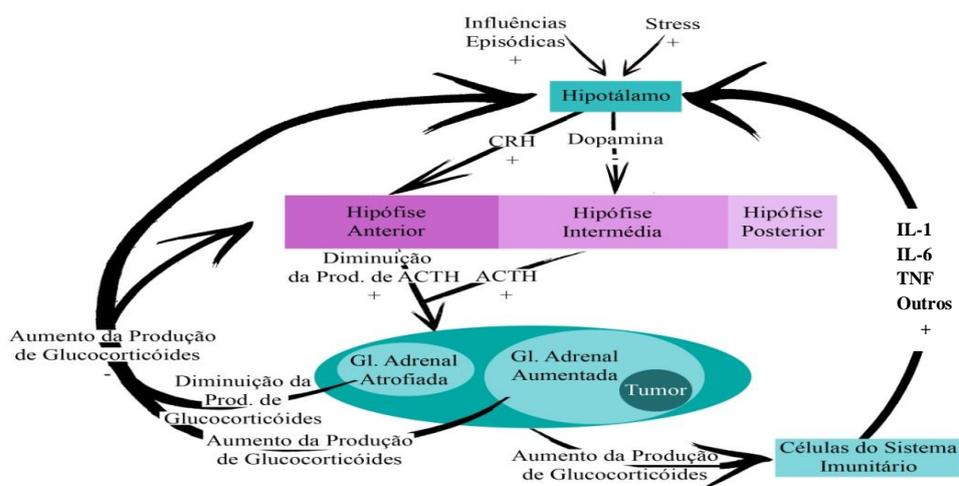


Figura nº 34 - Esquema do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal de um animal de companhia com hiperadrenocorticismo adeno-dependente, sendo: CRH (hormona libertadora de corticotrofinas); ACTH (hormona adrenocorticotrófica); TNF (fator de necrose tumoral); IL-1 (interleucina-1); IL-6 (interleucina-6) [adaptado de (36)].

Apesar de raro, também já se verificou a síndrome de Cushing em animais com os sinais clínicos característicos, presença de massas nas glândulas adrenais e concentrações elevadas de 17-Hidroxiprogesterona (precursor do cortisol), após teste de estimulação com ACTH ou após teste de supressão com doses baixas de dexametasona, mas com concentrações de cortisol dentro dos valores de referência (mesmo após os testes dinâmicos referidos), sendo nestes casos o Cushing denominado de síndrome de Cushing atípico (36).

Também já foram registados casos de Cushing canino em que se verificava a coexistência de massas hipofisárias e tumores adrenais funcionais, o que é extremamente raro, havendo ainda referência a um único caso de Cushing com produção ectópica de ACTH (37).

3.3.3 - Hiperadrenocorticismo iatrogénico

O hiperadrenocorticismo iatrogénico resulta da administração excessiva de glucocorticoides na tentativa de controlar patologias alérgicas ou imuno-mediadas, podendo também desenvolver-se a partir da terapia a longo prazo com administração tópica de glucocorticoides, especialmente em cães pequenos (com menos de dez kg de peso vivo). É, no entanto, raro em gatos pois estes tendem a ser mais resistentes do que os cães no que respeita o excesso de glucocorticoides exógenos, sendo necessário muito tempo de tratamento até que se verifiquem sinais clínicos de Cushing (34,36,38,46).

Devido ao facto do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ser fisiológico, o prolongado excesso de administração de glucocorticoides suprime a concentração de ACTH plasmática levando a atrofia bilateral das glândulas adrenais, sendo que o resultado do teste de estimulação com ACTH é consistente com hipoadrenocorticismo espontâneo, apesar dos sinais clínicos de Cushing (36,44).

3.4 – Epidemiologia

3.4.1 – Canídeos

A respeito da idade dos animais afetados, verifica-se uma maior frequência de Cushing em cães com uma média de idade de dez anos, sendo que a média de idades dos cães com HHD é sete a nove anos e a de cães com HAD é de seis a dezasseis (31-35,46,50).

Quanto ao sexo, apesar de não se verificar correlação no que respeita o HHD, foi registado num estudo (Michael Herrtage, 2004) que 60-65% dos cães afetados eram do sexo feminino em relação ao HAD, parecendo verificar-se três vezes mais a sua frequência em fêmeas do que em machos (32-34,36,37,45).

Verifica-se um aumento da frequência de Cushing nas seguintes raças: Caniche; Teckel; Yorkshire Terrier; Jack Russel Terrier; Staffordshire Bull Terrier; Boston Terrier; Pastor Alemão, Beagle; Labrador e Boxer. Verificando-se ainda que o HHD é mais frequente em raças pequenas (75% dos cães com HHD têm um peso vivo menor que 20 kg) e o HAD mais frequente em cães grandes (mais de 50% dos cães com HAD pesam mais de 20kg) (31-34,36,37,45,50).

3.4.2 – Felídeos

Já em relação aos felídeos, o Cushing aparece mais frequentemente em gatos geriátricos, apresentando uma média de idade de dez anos (32,33,36,38,48).

Nos gatos não se verifica nenhuma correlação entre a frequência de hiperadrenocorticismo e o gênero apesar de ter sido proposta uma ligeira tendência para maior ocorrência nas fêmeas (32,33,38,48).

Também quanto à raça não se verifica maior frequência em nenhuma raça em específico, sendo que o maior número de casos é verificado em gatos da raça Europeu Comum (32,33,38,48).

3.5 - Apresentação clínica/sinais clínicos

Os sinais clínicos e achados do exame físico em cães e gatos com hiperadrenocorticismo são bastante variáveis e pouco específicos, sendo que o animal afetado pode apresentar apenas uma ou mais destas alterações e quantas mais apresentar maior é a suspeita do veterinário em relação ao diagnóstico de síndrome de Cushing (36-38).

Assim, e após a consulta de trinta artigos sobre o tema (31-34,39,40,44,46-48,50-69), verifica-se que os sinais clínicos e achados do exame físico mais comuns, nos cães com hiperadrenocorticismo, referidos com maior frequência, são: poliúria (em 24 de 30 referências); polidipsia (23 referências); polifagia (21 referências); distensão abdominal e abdômen pendular (20 referências); alopecia simétrica bilateral (19 referências) e hepatomegalia (17 referências) (Gráfico nº 25) (Anexo I, Tabela nº 6).

Procedeu-se da mesma forma em relação aos sinais clínicos e achados do exame físico em gatos, tendo-se avaliado um menor número de artigos, devido à menor disponibilidade de bibliografia sobre o Cushing felino [nove artigos (33,48,51,57,69-73)], sendo que se verificou a predominância das seguintes alterações: poliúria (8 referências); abdômen pendular (8 referências); polidipsia (7 referências); polifagia (7 referências); fragilidade cutânea (7 referências) e hepatomegalia (7 referências) (Gráfico nº 26) (Anexo I, Tabela nº 9).

Já as patologias concomitantes e complicações associadas ao Cushing canino e felino que são referidas com maior frequência na bibliografia [tendo-se avaliado um total de vinte artigos acerca do hiperadrenocorticismo canino (32-34,40,44,46,52,53,55-58,60-62,64-66,69,74) e dez artigos relativos ao Cushing em gatos (33,48,57,66,67,69-73)], consistem: em piodermatite (11 referências); diabetes mellitus tipo II (8 referências); infecção do trato urinário (6 referências) e anestro persistente (5 referências) no caso do Cushing em cães (Gráfico nº 27). Enquanto no hiperadrenocorticismo felino são: diabetes mellitus tipo II (9 referências) e infecções e abscessos recorrentes da pele; trato

urinário; trato respiratório e cavidade oral (4 referências) (Gráfico nº 28) (Anexo I, Tabela nº 8).

O hiperadrenocorticismo provoca a resistência periférica à insulina, podendo levar ao desenvolvimento de diabetes, sendo que os cães com Cushing com esta patologia podem não apresentar outros sinais sugestivos de hiperadrenocorticismo, para além da poliúria e polidipsia, baseando-se a suspeição do veterinário nas análises laboratoriais compatíveis com Cushing ou na dificuldade em controlar a diabetes com a terapia com insulina. Deve-se ainda ter em conta que existe uma elevada correlação entre o Cushing felino e a diabetes mellitus tipo II (80% dos casos de hiperadrenocorticismo em gatos apresentam também diabetes mellitus), sendo que a polidipsia, a poliúria e a polifagia são muito provavelmente causadas pela diabetes e não pelo Cushing, em gatos, e que a diabetes também pode levar à caquexia nestes animais (32,36,38,49).

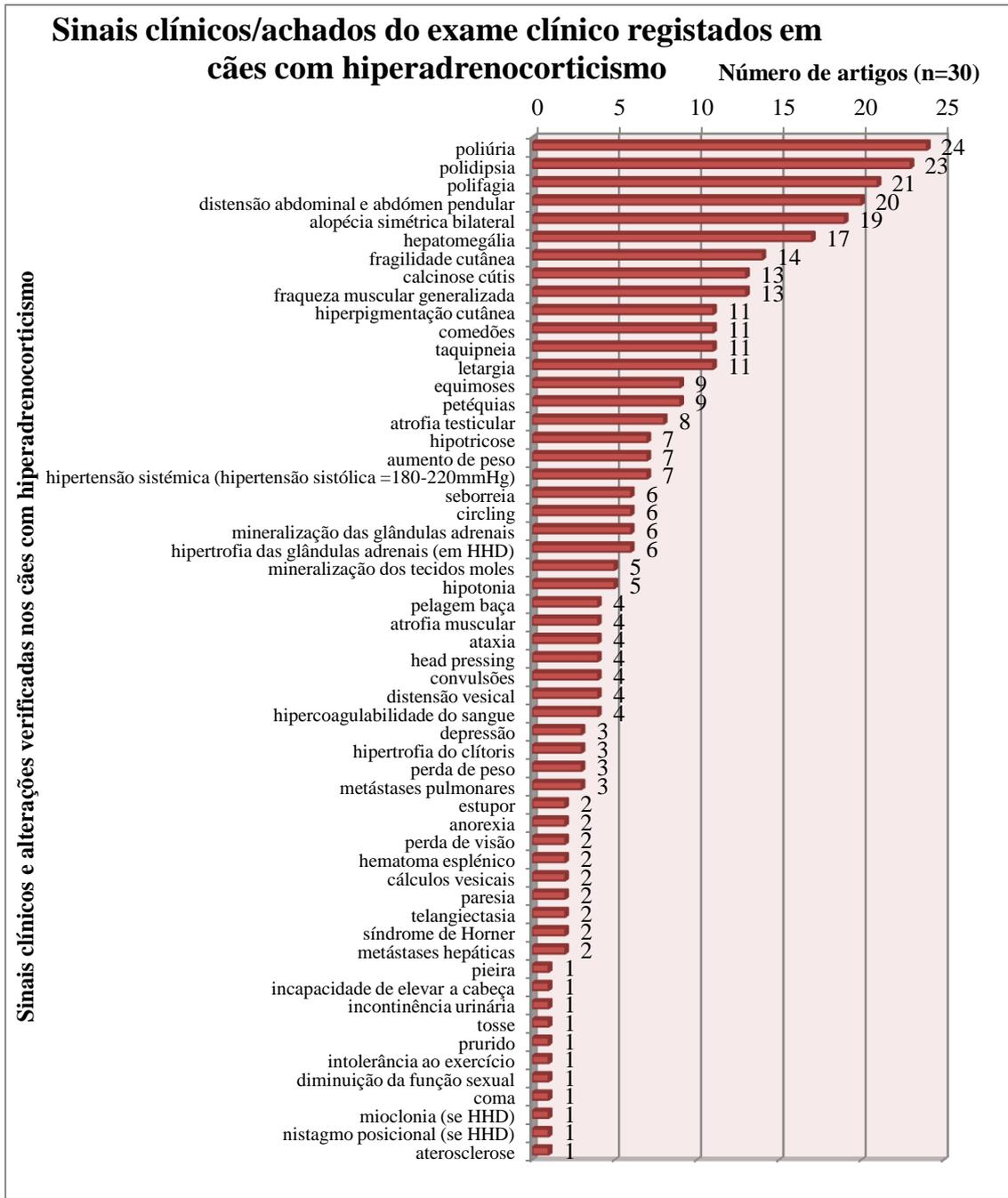


Gráfico nº 25 - Frequência absoluta de referências por sinal clínico/achado do exame físico de hiperadrenocorticismo canino efetuada com base nas seguintes fontes (31-34,39,40,44,46-48,50-69).

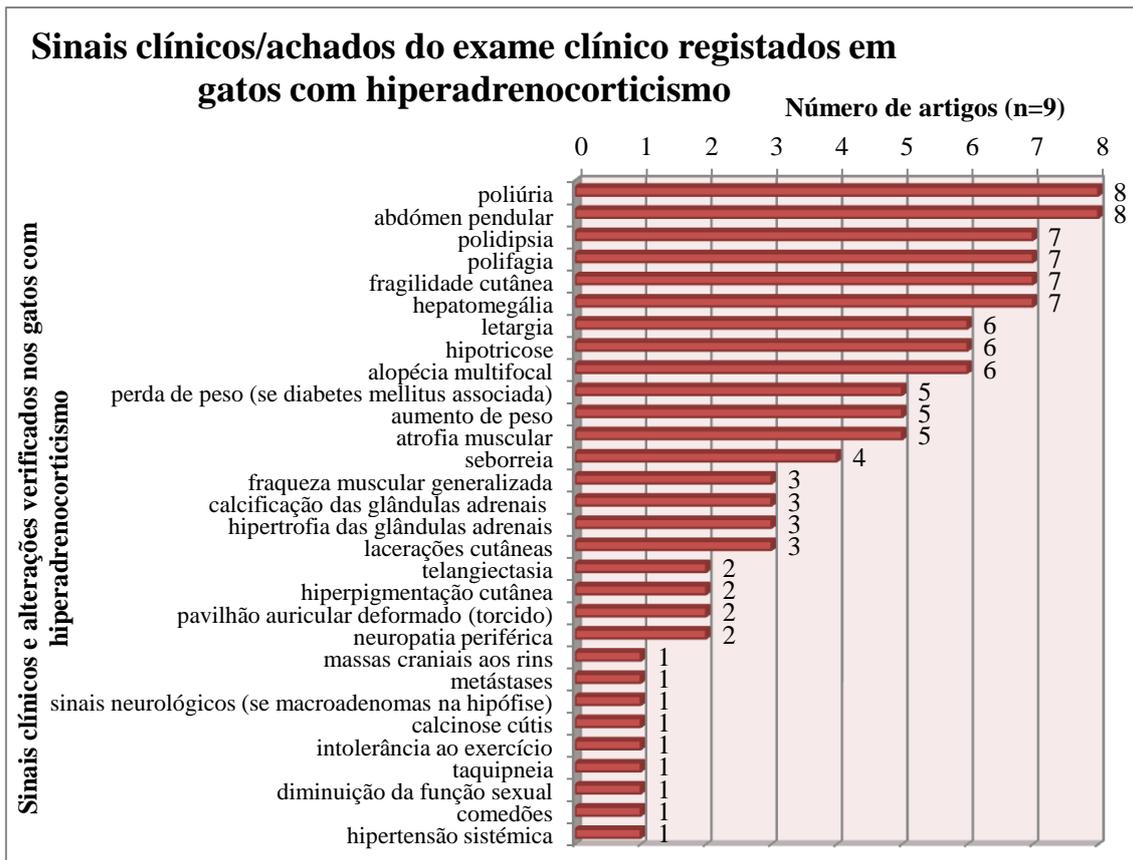


Gráfico nº 26 - Frequência absoluta de referências por sinal clínico/achado do exame físico de hiperadrenocorticismismo felino efetuada com base nas seguintes fontes (33,48,51,57,69-73).

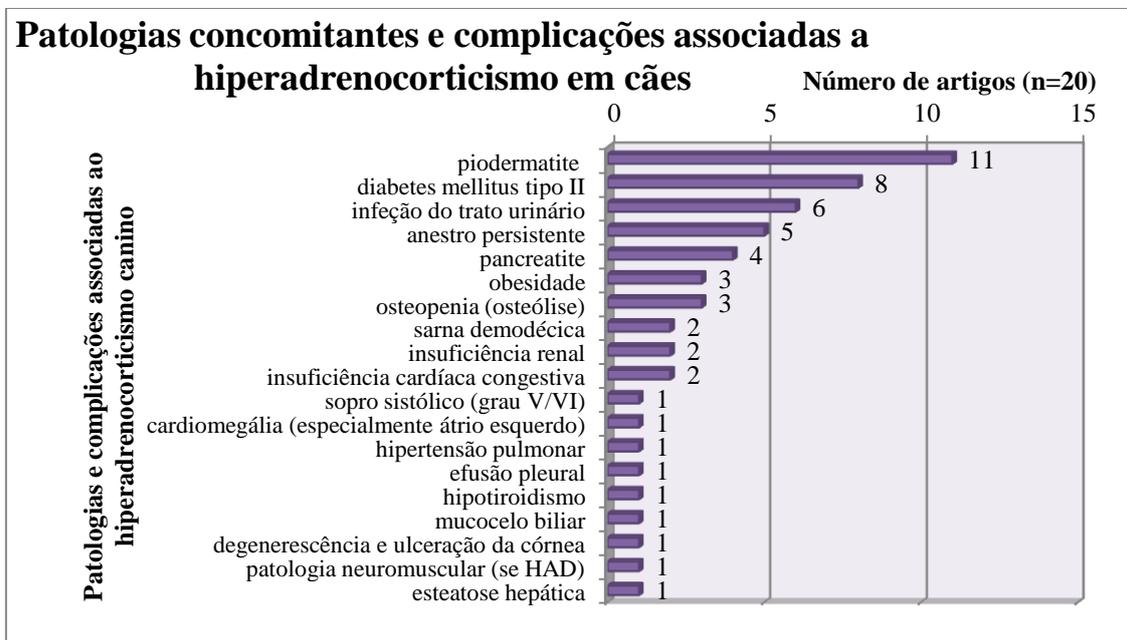


Gráfico nº 27 - Frequência absoluta de referências por patologia concomitante/complicação associada a hiperadrenocorticismismo canino efetuada com base nas seguintes fontes (32-34,40,44,46,52,53,55-58,60-62,64-66,69,74).

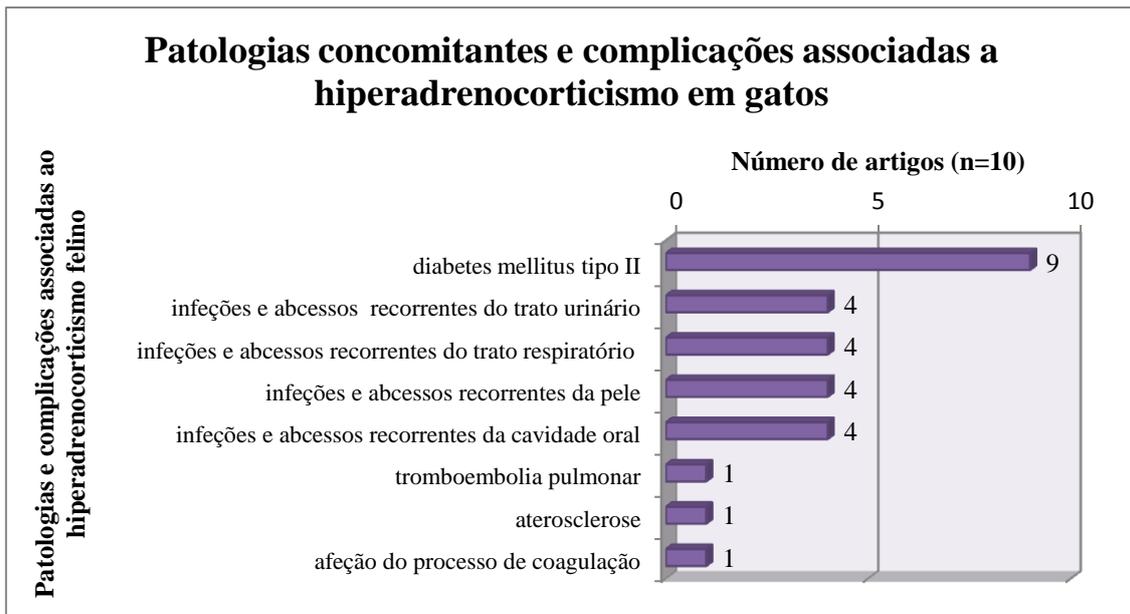


Gráfico nº 28 - Frequência absoluta de referências por patologia concomitante/complicação associada ao hiperadrenocorticismo felino efetuada com base nas seguintes fontes (33,48,57,66,67,69-73).

3.6 – Diagnóstico

O diagnóstico de Cushing deve ser averiguado em qualquer caso suspeito, baseando-se a suspeição na anamnese, sinais clínicos e achados do exame físico, e deve compreender, no mínimo, análises laboratoriais (hemograma; análises bioquímicas; urianálise tipo III e teste de sensibilidade a antibióticos (TSA) da cultura de urina); exames imagiológicos (radiografia; ecografia; ressonância magnética (RM) ou tomografia axial computadorizada (TAC)); testes do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, para confirmar o diagnóstico, e testes endócrinos de diferenciação da etiologia do Cushing (36,45).

3.6.1 - Achados laboratoriais

No hemograma de cães com Cushing é possível verificar-se um conjunto de alterações comumente denominado “leucograma de stresse” (leucocitose, neutrofilia, eosinopenia, linfopenia, monocitose), bem como trombocitose e eritrocitose (32,36,37,45).

Nas análises bioquímicas, aquando de um caso de Cushing canino, verifica-se: aumento da concentração sérica de fosfatase alcalina (ALP); aumento da concentração sérica de alanina transaminase (ALT); diminuição da concentração sérica da ureia

(BUN); aumento da concentração sérica do colesterol; lipemia (aumento dos triglicéridos no sangue) e hiperglicemia (36,37,45).

A ALP encontra-se extremamente elevada em aproximadamente 90% dos cães com Cushing, sendo mesmo uma alteração extremamente sugestiva de hiperadrenocorticismo, em grande parte devido ao facto de, nos canídeos, existir uma isoenzima induzida por corticosteroides que é facilmente detetada nas análises laboratoriais. Contudo, a concentração desta isoenzima da ALP nos cães não aumenta apenas no hiperadrenocorticismo mas também noutras patologias, tais como diabetes mellitus, hepatopatas primárias, pancreatite, insuficiência cardíaca congestiva e neoplasias, bem como em cães submetidos a terapia com anticonvulsivos (32,33,36,37).

Para além da hiperglicemia (em 90% dos casos) e do aumento na concentração sérica de colesterol (em 50% dos casos e, provavelmente, devido a um controlo deficiente da diabetes associada), os gatos com Cushing não apresentam um hemograma semelhante ao dos cães, sendo extremamente raro verificar-se um “leucograma de stresse” nos felídeos. Quanto às restantes análises bioquímicas dos gatos com hiperadrenocorticismo, pode verificar-se um aumento na concentração da ALT (em aproximadamente 45% dos casos) e, com menos frequência, um aumento na ALP, sendo que o último pode ser devido à diabetes mellitus não controlada, já que os felídeos não apresentam uma isoenzima da ALP como os cães (36,38).

Já na urianálise tipo III de cães com hiperadrenocorticismo é possível verificar-se: hipostenúria ou isostenúria; proteinúria; bacteriúria e glicosúria (em 10% dos casos). No entanto, também a urianálise tipo III difere nos felídeos com Cushing, quando em comparação com os cães com a mesma patologia, assim, pode-se verificar: glicosúria em 85% dos casos, devido em grande parte à diabetes associada; cetonúria (em 10% dos casos) e densidade urinária menor que 1,015, em 10% dos casos. Atendendo a que a maior parte dos gatos com Cushing apresentam uma densidade urinária superior a 1,020 o que leva a crer que a poliúria observada é muito provavelmente causada pela diabetes e não pelo efeito direto dos glucocorticoides, que, tal como no cão, inibem a secreção da hormona antidiurética (ADH) (36-38,45,48).

Outros achados laboratoriais que também podem ser verificados em cães com Cushing consistem em diminuição da concentração da tiroxina total (T4) (70% dos casos); diminuição da concentração de T4 livre (60% dos casos); diminuição da concentração de triiodotironina (T3) (70% dos casos); aumento da concentração plasmática de ácidos biliares; as concentrações de sódio, cálcio, potássio e fósforo estão normalmente dentro

dos intervalos de referência; diminuição da concentração de hormona antidiurética (ADH) se o caso se tratar de um macroadenoma hipofisário; diminuição da concentração da hormona do crescimento (GH); diminuição da concentração do fator de crescimento tipo-insulina 1 (IGF-1); aumento da concentração da hormona paratiroide (80% dos casos) e aumento das concentrações de insulina e peptídeo-C (36,37,45).

Através da revisão de vinte e dois artigos, relativos às fontes (31-34,40,44,46,50-63,68), tornou-se possível verificar que os achados laboratoriais mais comuns em cães com hiperadrenocorticismo consistem em: elevação da concentração sérica de ALP (em 20 de 22 artigos); elevação da concentração sérica de ALT (em 15 de 22 artigos); elevação da concentração sérica de colesterol (em 14 de 22 artigos), densidade urinária menor que 1,020 (em 12 de 22 artigos) e linfopenia (em 11 de 22 artigos) (Gráfico nº 29) (Anexo I, Tabela nº 10).

Em relação ao Cushing felino, os achados laboratoriais mais frequentemente referidos na bibliografia consultada (oito artigos relativos às referências (48,51,57,69-73)) são: hiperglicemia (em 6 de 8 artigos); elevação na concentração sérica de colesterol (em 6 de 8 artigos); elevação na concentração sérica de ALP, quando a diabetes não está controlada, (em 4 de 8 artigos); elevação na concentração sérica de ALT (em 4 de 8 artigos) e diminuição da concentração sérica de ureia (BUN) (em 4 de 8 artigos) (Gráfico nº 30) (Anexo I, Tabela nº 11).

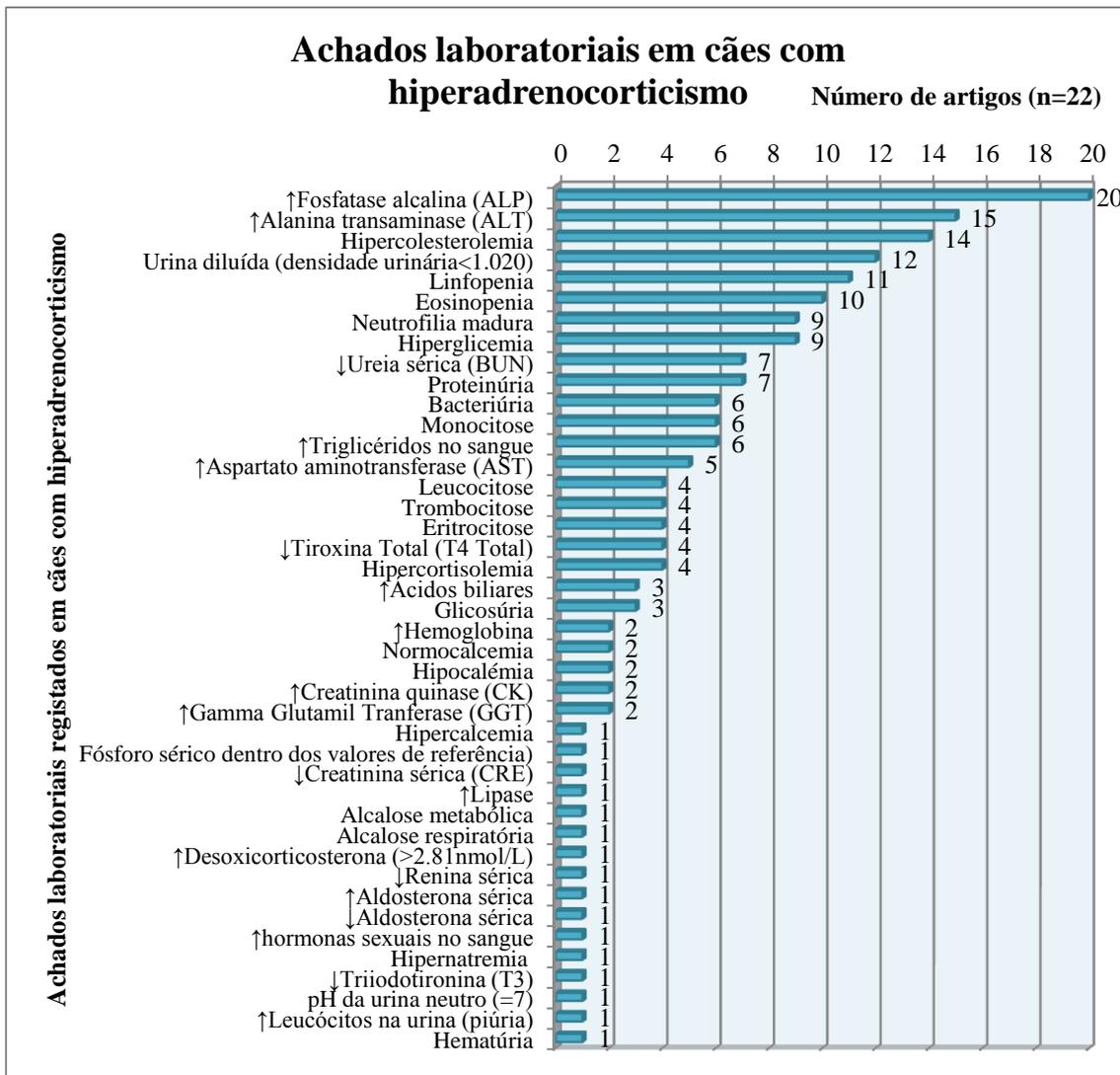


Gráfico nº 29 - Frequência absoluta de artigos por achado laboratorial verificado no hiperadrenocorticismismo canino efetuada com base nas seguintes fontes (31-34,40,44,46,50-63,68).

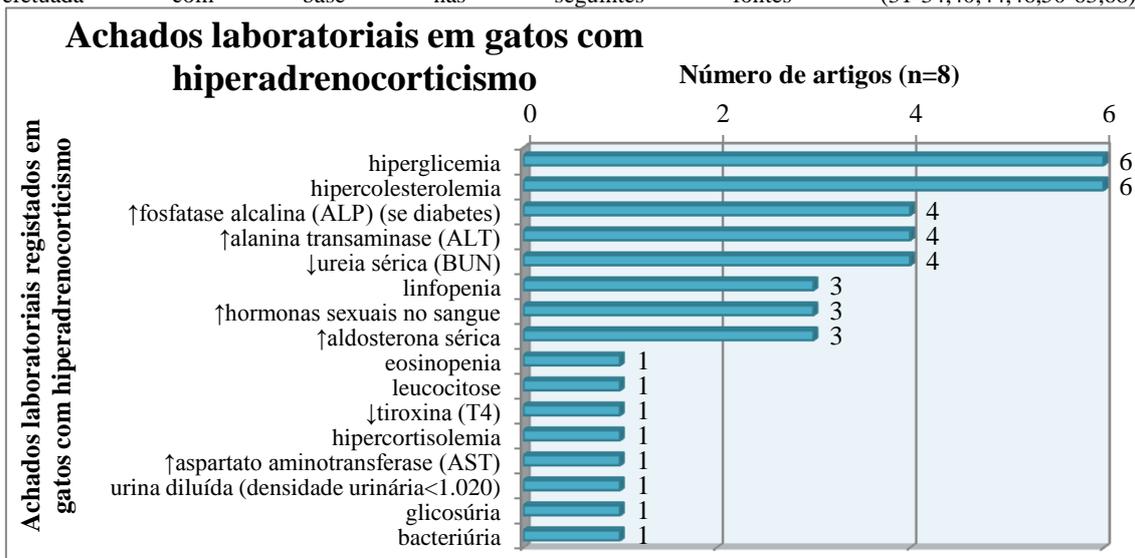


Gráfico nº 30 - Frequência absoluta de artigos por achado laboratorial verificado no hiperadrenocorticismismo felino efetuada com base nas seguintes fontes (48,51,57,69-73).

3.6.2 - Achados imagiológicos

3.6.2.1 - Radiografia

Os achados imagiológicos devem ser sempre interpretados conjuntamente com os sinais clínicos, achados laboratoriais e resultados dos testes endócrinos, dado que a presença de uma massa hipofisária ou adrenal não implica necessariamente que se trate de um tumor funcional, e para além das alterações radiográficas relacionadas com o Cushing, a radiografia também se torna extremamente útil na identificação de patologias concorrentes (37).

Aquando da avaliação de radiografias torácicas num animal com hiperadrenocorticismo é possível verificar-se a presença de alterações tais como: calcificação da traqueia e brônquios (o que ocorre frequentemente em cães geriátricos não sendo, portanto, muito significativo); osteopenia das vertebrae; metástases pulmonares (se carcinoma adrenal); tromboembolia pulmonar, infiltrados pulmonares, artéria pulmonar direita aumentada/dilatada, cardiomegália direita e efusão pleural. Para além destas alterações também se podem observar, com muito menor frequência, sinais decorrentes de insuficiência cardíaca congestiva (36,37,45).

Já em relação à radiografia abdominal, é frequente verificar-se: bom contraste devido à distribuição de gordura no abdómen; distensão abdominal (verificada nas projeções latero-laterais); hepatomegália (achado radiográfico mais comum); distensão vesical; cálculos vesicais; massas adrenais; adrenomegália (sendo que as glândulas adrenais normalmente não são visíveis na radiografia, a menos que alteradas); calcificação da/s glândulas/s adrenal/ais (verificada em 30-50% dos cães com HAD); calcificação distrófica dos tecidos moles; calcinose cútis e também osteopenia vertebral (36,37,45).

Nos gatos, a radiografia abdominal pode ser utilizada para verificação da presença de uma massa adrenocortical grande, mas já não é tão fiável na identificação de adrenomegália bilateral em felídeos com HHD. Também a observação de calcificação não deve ser tomada como alteração sugestiva de presença de massa adrenal, como acontece nos cães, pois pode ser detetada ocasionalmente em gatos saudáveis (38).

A radiografia simples ao crânio não parece ser de grande utilidade ao contrário da venografia que pode auxiliar na identificação de um macrotumor hipofisário (37).

3.6.2.2 - Ecografia

A ecografia abdominal é extremamente útil na diferenciação entre HHD e HAD, sendo muito mais sensível para a visualização dos tumores adrenais do que a radiografia (34,36,45).

Na avaliação ecográfica do abdómen de um animal de companhia com hiperadrenocorticismo é possível verificar-se: adrenomegália bilateral (se HHD) (Tabela nº 3); presença de massas adrenais (sugestivas de HAD); trombos (se HAD); hepatomegália; fígado hiperecogénico (sugestivo de presença de metástases); distensão vesical; invasão da vasculatura (por exemplo: invasão da veia cava); cálculos vesicais e calcificação dos tecidos moles, incluindo as glândulas adrenais (34,36,37,40,45).

Aquando identificada uma massa adrenal recomenda-se também a avaliação ecográfica do fígado, baço e rins, quanto à presença de metástases, bem como a avaliação da vasculatura e tecidos adjacentes para se verificar a existência, ou não, de invasão pela massa, o que é frequente no caso de se tratar de carcinoma adrenal (32,37,44).

Apesar de extremamente raro, pode encontrar-se uma massa adrenal num cão com HHD ou mesmo tumores adrenais bilaterais, podendo, assim, a massa tratar-se de um tumor adrenal funcional ou não funcional ou de um feocromocitoma, daí a importância da ecografia ser avaliada conjuntamente com os sinais clínicos e testes endocrinológicos, já que por si só não possibilita a distinção entre estas neoplasias (36,37,44,50).

As glândulas adrenais são difíceis de localizar ecograficamente em cães grandes, obesos e de peito profundo, devendo o animal ser colocado em posição latero-lateral para facilitar o procedimento. Já em gatos, pelo contrário, as glândulas adrenais são identificadas facilmente na ecografia, tendo uma forma oblonga e oval, ou com “forma de feijão”, sendo que este exame imagiológico se revela de bastante utilidade na determinação da causa de hiperadrenocorticismo felino (37,38).

A interpretação dos resultados ecográficos em gatos é semelhante à dos cães, devendo suspeitar-se de aumento de tamanho da glândula adrenal quando o seu eixo mais longo (eixo dorsoventral) é superior a 5 mm. Se for detetada adrenomegália bilateral num gato com confirmação do diagnóstico de Cushing, a probabilidade de se tratar de HHD é elevada. Se, por outro lado, uma das glândulas adrenais se encontra aumentada e a contralateral atrofiada, ou não se consegue visualizar de todo, então o mais provável é tratar-se de HAD. No caso de não se identificar nenhuma das adrenais na ecografia, esta é considerada inconclusiva devendo ser repetida posteriormente (36,38,44,48).

Tabela nº 3 - Comparação das características ecográficas das glândulas adrenais caninas em animais saudáveis, com HHD e com HAD (efetuado com base nas fontes (32,34,36,37,44,53)).

Característica das gls. adrenais verificadas na ecografia abdominal	Cão saudável	Cão com HHD	Cão com HAD
Forma	Achatada e bilobada, sendo o lobo cranial maior e espatulado e o caudal vai estreitando para o final; zona intermédia com sulco para passagem da veia frénico-abdominal	Conformação igual à dos cães saudáveis e relativamente simétricas; bordos regulares e suaves; polo cranial ou caudal bulboso; pode verificar-se a presença de múltiplos nódulos de tamanho variável (hiperplasia macronodular); não invasivas de estruturas adjacentes.	Claramente assimétricas; uma das glândulas possui uma massa que deforma a sua conformação em menor ou maior grau, podendo torna-la mesmo distorcida e irreconhecível; contorno irregular numa parte ou no total da glândula afetada pela massa, sendo que a glândula contralateral pode ser normal ou encontrar-se atrofiada, chegando mesmo a ser indetetável; pode verificar-se a invasão tumoral de estruturas adjacentes
Dimensões (mm)	Comprimento x largura = 10-52 x 2-12	Podem apresentar dimensões normais (50% dos casos) ou aumentadas (50% dos casos), sendo que a medida ventrodorsal superior a 7,5 mm, em ambas as glândulas, é fortemente sugestivo de HHD (parâmetro com 81% de sensibilidade e 100% especificidade na deteção de hiperplasia)	Como se verifica atrofia das células saudáveis das glândulas adrenais, apenas uma delas parece aumentada, a que se encontra afetada pela massa, sendo que a contralateral pode estar diminuída ou ser mesmo indetetável
Ecogenicidade	Padrão homogéneo e hipocogénico, sendo que a medula é mais ecogénica do que o córtex	Padrão semelhante ao das glândulas adrenais em cães saudáveis	Padrão heterogéneo; pode verificar-se sombra acústica derivada da mineralização da massa adrenal

3.6.2.3 - Ressonância Magnética (RM) e tomografia axial computadorizada (TAC)

A realização de RM ou TAC em cães e gatos está indicada para confirmar a presença de um macrotumor hipofisário num animal com sinais neurológicos, avaliar um animal com HHD cujo proprietário considera a radioterapia, no caso de se identificar uma massa hipofisária, e quando se tem o intuito de verificar o tamanho e extensão da invasão das estruturas adjacentes por uma massa adrenal, previamente à adrenalectomia (36-39,47,48).

A interpretação destes exames pode ser bastante facilitada através da utilização de meios de contraste iodados, na TAC, ou de gadolínio, na RM, administrados por infusão intravenosa contínua durante o exame (36).

Num estudo envolvendo treze cães, comparando a radiografia convencional e a TAC abdominal, esta revelou-se mais eficaz, pois permitiu identificar todos os tumores adrenocorticais, enquanto que com a radiografia apenas 55% dos casos foram observados, o que se pode ter devido ao facto de nas radiografias apenas serem visíveis as massas com diâmetro superior a 20mm. A RM é também extremamente sensível, sendo capaz de registar tumores pequenos, cujo eixo maior meça 3mm, identificando também até 50% dos casos de cães com massas hipofisárias (37).

As grandes desvantagens da TAC e da RM consistem na necessidade de equipamento específico, no facto de serem exames dispendiosos e na sua limitada disponibilidade, em comparação com outros exames imagiológicos (38,48).

3.6.3 – Anatomopatologia

Através da citologia obtém-se informação valiosa para auxiliar a diferenciação entre um adenoma e um adenocarcinoma, contudo, apenas com este exame não é possível a distinção entre adenoma e hiperplasia adrenal, motivo pelo qual não se trata de um bom exame para diferenciar HHD de HAD (75).

A histopatologia das glândulas adrenais de cães com hiperadrenocorticismo apresenta células metabolicamente ativas (grandes; intensamente coradas e com núcleo grande) com inclusões lipídicas, precursores das hormonas glucocorticoides e células metabolicamente inativas (pequenas; coradas e com núcleo picnótico ou rico em cromatina) (40).

3.7 - Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais do hiperadrenocorticismo baseiam-se nas principais alterações verificadas em cães e gatos com hiperadrenocorticismo, pelo que incluem:

- ✓ Diagnósticos diferenciais de alopecia endócrina (apenas relativamente aos cães): hipotiroidismo; hiperestrogenismo; deficiência na concentração da hormona de crescimento;
- ✓ Diagnósticos diferenciais de poliúria e polidipsia: insuficiência renal; insuficiência hepática, especialmente se associada encefalopatia hepática; hiperaldosteronismo; diabetes mellitus; acromegalia; piómetra; hipertiroidismo;

hipercalcemia; hiperparatiroidismo; feocromocitoma; polidipsia primária e diabetes insípido central;

- ✓ O diagnóstico diferencial principal da resistência à insulina, caquexia e fragilidade cutânea em gatos consiste na neoplasia adrenal secretora de progesterona, que leva a um excesso de progestinas provocando os sinais clínicos descritos;
- ✓ Diagnósticos diferenciais de hipercolesterolemia: hipotiroidismo; diabetes mellitus; patologia hepática colestativa crônica e nefropatia perdedora de proteína (32,36,37,76).

3.8 - Testes endocrinológicos (testes do eixo hipófise-adrenocortical)

Após a formulação do diagnóstico presuntivo, através dos procedimentos anteriormente referidos, torna-se necessário confirmar o mesmo e determinar a causa do hiperadrenocorticismismo através da realização de testes endocrinológicos ou iniciar a terapia sem confirmação da causa do Cushing, o que não é recomendado, dependendo esta decisão do índice de suspeição do veterinário (32,36,37,44,53).

Todos os testes podem apresentar resultados falsos positivos (especialmente se o animal tiver uma patologia não adrenal) ou falsos negativos, sendo que quando os resultados são inesperados ou questionáveis deve-se realizar outro teste de diagnóstico ou aguardar e repetir o mesmo após um intervalo de três a seis meses (33,34,36,37,45,53).

3.8.1 - Testes de confirmação do diagnóstico de hiperadrenocorticismismo

A averiguação da concentração de cortisol basal por si só tem pouco valor diagnóstico devido à sobreposição de valores entre animais saudáveis e com hiperadrenocorticismismo, daí que as concentrações séricas de cortisol só sejam consideradas em testes dinâmicos mediante administração de ACTH ou de dexametasona (37).

3.8.1.1 - Razão cortisol/creatinina na urina (RCCU)

O cortisol e os seus metabolitos são excretados na urina, sendo que a concentração do cortisol urinário reflete a concentração sérica (37).

A razão cortisol/creatinina da urina é determinada dividindo a concentração de cortisol urinária ($\mu\text{mol/L}$) pela concentração de creatinina urinária ($\mu\text{mol/L}$), sendo que o intervalo de referência corresponde à razão cortisol/creatinina $<10 \times 10^{-6}$ e uma razão

cortisol/creatinina $> 10 \times 10^{-6}$ é sugestiva de hiperadrenocorticismo em cães. Já em gatos, o intervalo de referência para a RCCU é razão cortisol/creatinina $< 3,6 \times 10^{-5}$, podendo este valor divergir entre diferentes laboratórios, e um valor de RCCU superior a este é sugestivo de Cushing (36,37,44).

A necessidade de comparação do cortisol com a creatinina reside no facto de que, deste modo, se corrige qualquer alteração provocada pela densidade da urina (34,37).

A colheita da amostra deve ser realizada de manhã, de modo a que a concentração de cortisol corresponda a um período de várias horas, ajustando assim as flutuações que ocorrem na produção deste glucocorticoide ao longo do dia. Por outro lado, deve ser efetuada num ambiente familiar, tranquilo e seguro para o animal pois qualquer fator de stresse, por menor que seja, pode provocar um aumento na concentração de cortisol, mesmo num animal saudável, podendo levar a um resultado falso positivo (33,37,38,44,45,50,77).

Este teste apresenta elevada sensibilidade (98%) para o diagnóstico inicial de Cushing. No entanto, a sua especificidade é de apenas 20%, podendo obter-se resultados falsos positivos em cães e gatos com patologias não adrenais ou com sinais de Cushing, mas eixo hipófise-adrenal normal (32,34,36-38,44,45,50,53,77).

Assim, uma RCCU normal é uma evidência forte para a exclusão do diagnóstico de hiperadrenocorticismo mas uma RCCU elevada não é suficiente, por si só, para a confirmação do diagnóstico, sendo que no último caso ou quando a RCCU está normal mas os sinais clínicos são fortemente sugestivos da patologia e o nível de suspeição do veterinário é elevado, se recomenda a realização de testes endocrinológicos adicionais (34,36-38,44,45,48,50,77).

A grande desvantagem deste teste consiste no facto de não diferenciar de forma fiável o HHD do HAD, a menos que a razão seja superior a 100×10^{-6} . Quando os valores de RCCU são desta ordem, é mais provável tratar-se de HHD. Outra desvantagem deste teste prende-se com o facto de ser de pouca utilidade na monitorização da resposta à terapia (37,50,53).

3.8.1.2 - Teste de supressão com doses baixas de dexametasona (TSDBD)

Em cães saudáveis a administração de dexametasona [utiliza-se a dexametasona em polietilenoglicol (0,01mg/kg IV), ou o fosfato sódico de dexametasona, porque esta não interfere com os métodos laboratoriais utilizados para quantificar o cortisol] pode inibir

a secreção de ACTH pela hipófise, provocando um declínio prolongado na concentração de cortisol sérico (32,33,34,36,50,53,77).

Este teste é fiável (com uma sensibilidade de 95% e especificidade de 70%) para a confirmação do diagnóstico de Cushing em cães, sendo até mais fiável do que o teste de estimulação com ACTH, havendo a possibilidade de identificar o hiperadrenocorticismo como sendo HHD (em 60-65% dos casos de cães com HHD) (33,34,36,37,45,77).

Assim, um teste TSDBD normal não exclui o diagnóstico de Cushing, sendo que, caso se suspeite realmente de Cushing, é recomendada a realização de mais testes do eixo hipófise-adrenal. Por outro lado, um TSDBD positivo também não confirma, por si só, o diagnóstico de Cushing (36,77).

Neste teste, são recolhidas duas amostras de sangue, uma antes da administração da dexametasona (0 horas) e outra 8 horas após a administração, ou três amostras (com mais uma recolha às 4 horas após a administração) se o objetivo do teste for diferenciar HHD de HAD, interpretando-se os resultados da seguinte forma:

- ✓ [cortisol] às 8 horas < 1 µg/dL (30 nmol/L) corresponde a cães saudáveis;
- ✓ [cortisol] às 8 horas > 1,4 µg/dL (45 nmol/L) corresponde a 90% dos cães com HHD ou HAD, sendo que quanto maior for a concentração de cortisol em relação a 1,4 µg/dL maior é a fiabilidade do diagnóstico de Cushing;
- ✓ 1,0 µg/dl < [cortisol] < 1,4 µg/dL às 8 horas consiste num resultado inconclusivo, devendo o diagnóstico de hiperadrenocorticismo ser confirmado através da avaliação dos sinais clínicos e da confirmação com outros testes endocrinológicos (33,36,44,50,53,77).

Nos cães com HHD a hipófise é resistente, nalgum grau, ao *feedback* negativo provocado pela dexametasona, para além de que a *clearance* metabólica do fármaco parece também acelerada. Assim, a administração de uma dose baixa de dexametasona num cão com HHD causa uma supressão variável na concentração sérica do cortisol, sendo que a duração máxima da supressão consiste em oito horas após a administração do fármaco (36,50).

A duração do efeito supressor da dexametasona na concentração sérica do cortisol é mais variável em gatos (sensibilidade de aproximadamente 78%) do que em cães, sendo que aproximadamente 20% dos gatos saudáveis não ficam sujeitos aos efeitos supressores da dexametasona (têm resultados falsos positivos). Este “fenómeno” é mais frequente aquando da utilização de doses baixas de dexametasona, motivo pelo qual se

utiliza uma dose superior de dexametasona (0,1 mg/kg IV) no protocolo do TSDBD para os gatos (36,38,48).

Já em animais com HAD a neoplasia adrenal funciona independentemente do controlo da hipófise (ACTH), fazendo com que a dexametasona não altere a concentração sérica de cortisol, independentemente da dose utilizada ou da altura da colheita da amostra, pois a produção hipofisária da ACTH já está suprimida e as suas concentrações séricas são tão baixas que não são detetáveis (36).

É possível então identificar o Cushing como HHD, em cães, se:

- ✓ [cortisol] às 4 horas <1,4 µg/dL ou;
- ✓ [cortisol] às 4 horas apresenta um decréscimo de 50% em comparação com a concentração basal (concentração de cortisol às 0 horas) ou;
- ✓ [cortisol] às 8 horas >1,4 µg/dL mas apresenta um decréscimo de 50% em comparação com a concentração basal (36,37,44,50,77).

Se nenhum dos resultados anteriores se verificar, a supressão não se verifica, pelo que não se pode identificar a etiologia do hiperadrenocorticismo como HHD ou HAD, devendo esta distinção ser realizada através de outros testes endocrinológicos ou da ecografia abdominal (32,36,37,44,50,77).

Os resultados deste teste podem ser falsos positivos no caso de: o animal se encontrar sob terapia com anticonvulsivos; animal sob stresse; animal sob terapia com glucocorticoides exógenos ou se o animal tiver uma patologia não adrenal (por exemplo: diabetes mellitus; nefropatia crónica ou hepatopatia), devendo ter-se em consideração estes factos aquando da interpretação dos resultados, bem como a minimização do stresse do animal aquando da realização do teste (36,45,50,77).

Contudo, este teste tem as limitações de levar oito horas a ser realizado; não identificar o hiperadrenocorticismo iatrogénico e não servir para auxiliar a monitorização da resposta ao tratamento com mitotano ou trilostano (32,36,37,50,77).

Para além disto, devido à “inconsistência” dos resultados deste teste em gatos, não se recomenda a sua utilização isoladamente no diagnóstico de hiperadrenocorticismo, devendo ser avaliado sempre em conjunto com os sinais clínicos e outros testes endocrinológicos (36).

3.8.1.3 - Teste de supressão com dexametasona administrada P.O.

Este teste é baseado maioritariamente nos resultados do RCCU para estabelecer o diagnóstico de Cushing e identificar o HHD (36,77).

O proprietário deve recolher duas amostras de urina em duas manhãs consecutivas e reservar em local refrigerado. Posteriormente, deve-se administrar três doses de dexametasona (0,1 mg/kg, PO) com intervalos de oito horas, sendo a amostra de urina recolhida na manhã do terceiro dia (33,36,77).

Aquando da interpretação dos RCCU das três amostras, utilizam-se as duas primeiras para diagnosticar o hiperadrenocorticismo, sendo que valores acima do intervalo de referência confirmam e abaixo ou dentro do intervalo de referência excluem o diagnóstico (36,77).

Efetua-se a média dos valores das duas primeiras amostras, caso sejam ambos acima do intervalo de referência, para definir o valor basal e só então se compara este com o valor da terceira amostra (36,77).

Assim, se se verificar supressão, ou seja, se o RCCU da terceira amostra tiver um decréscimo de 50% em relação ao valor basal (média do RCCU das duas primeiras amostras), confirma-se o HHD, se isto não se verificar, não existe supressão, podendo o animal ter HAD ou HHD (36,77).

3.8.1.4 - Teste de estimulação com ACTH

Este teste para além de ser utilizado na confirmação do diagnóstico de Cushing é extremamente útil para a confirmação do diagnóstico de hipoadrenocorticismo; identificação de Cushing iatrogénico e monitorização do tratamento com mitotano ou trilostano, tendo, contudo, a limitação de não permitir a distinção entre HHD e HAD (32-34,36,37,44,45,50,53,77).

A utilização do teste de estimulação com ACTH na confirmação do diagnóstico de Cushing nos cães pode ser limitada em relação ao TSDBD, devido ao facto de ter uma menor sensibilidade (85%), apesar de maior especificidade (85%), não devendo o diagnóstico ser excluído num cão com sinais clínicos sugestivos, só por ter um resultado dentro do intervalo de referência, para além de ser mais dispendioso que o TSDBD (32-34,36,37,44,45,50,53,77).

Já foram utilizadas doses de 0,05 mg/kg IV ou IM de Cortrosyn® (cosyntropin), sendo que também já foi referido que ao utilizar-se ACTH sintética é possível a redução da dose para 5 µg/kg IV ou IM (36,44).

As concentrações plasmáticas de cortisol em cães saudáveis encontram-se compreendidas no intervalo 20-250 nmol/L, previamente à administração de ACTH, e no intervalo 175-500 nmol/L (6-18 µg/dL) após a estimulação com ACTH. Assim, se a

concentração de cortisol uma hora após administração de ACTH for inferior ao limite mínimo do intervalo ou não for superior ao valor basal, é porque se trata de um cão com Cushing iatrogénico (se sinais clínicos consistentes e historial de administração de glucocorticoides) ou com hipoadrenocorticismo. Caso a concentração de cortisol após a realização deste teste se encontrar no intervalo 500-650 nmol/L (18-24 µg/dl), o diagnóstico de hiperadrenocorticismo não pode ser confirmado. Se, por outro lado, a concentração de cortisol uma hora após a administração de ACTH seja superior a 650 nmol/L (24 µg/dL) confirma-se o diagnóstico de hiperadrenocorticismo (se sinais clínicos sugestivos, achados laboratoriais concordantes e ausência de patologia não adrenal (como por exemplo, diabetes mellitus ou piómetra) pois ao manter um nível de stresse crónico pode alterar os resultados obtendo-se um resultado falso positivo, sendo que os resultados regularizam após o tratamento da patologia em questão) (32,34,36,37,44,50,77).

Em raras ocasiões um cão com HAD pode ter uma elevação mínima do cortisol sérico após a administração de ACTH. No entanto, nestes casos, as concentrações de cortisol pré e pós-ACTH encontram-se dentro ou acima do intervalo de referência, o que os torna passíveis de diferenciar dos casos de hipoadrenocorticismo (36).

O pico máximo da concentração de cortisol após a administração de ACTH ocorre prematuramente em gatos, quando comparado com o dos cães, sendo que as concentrações plasmáticas de cortisol podem-se aproximar dos valores basais uma ou duas horas após a administração da ACTH sintética ou suína, respetivamente (36).

Assim, sempre que se utiliza ACTH suína, as amostras sanguíneas para quantificação do cortisol devem ser obtidas aos 60 e 120 minutos após a administração (36,50).

Por outro lado, se é utilizada a ACTH sintética a obtenção das amostras deve ser efetuada aos 30 e 60 ou 90 minutos após a administração de 125 µg/kg, IV, de ACTH sintética (como por exemplo, o Synachten Depot® (tetracosactido)), sendo que a via endovenosa é preferida já que induz uma estimulação adrenal superior e mais prolongada em relação à via IM (36,38,50).

Apesar de se ter comprovado que a administração de doses mais baixas de ACTH sintética (como por exemplo: 1,25 µg e 12,5 µg por gato) produz uma estimulação da libertação de cortisol semelhante, a administração de doses superiores leva a uma estimulação mais prolongada, o que se torna bastante útil em casos em que a colheita da amostra é adiada por qualquer motivo ou em casos em que o gato seja obeso, que ao receber doses mais elevadas de ACTH sintética obtém uma relação µg de fármaco/kg de

animal mais aproximada à dos gatos não obesos, garantindo-se assim que as concentrações de cortisol adequadas sejam atingidas (38,78).

O intervalo de referência para a concentração de cortisol pós-ACTH, em gatos, é 5-15 µg/dL, sendo que se a concentração de cortisol for superior a 15 µg/dL é fortemente sugestiva de hiperadrenocorticismo, independentemente da concentração basal do cortisol, se for inferior ao intervalo de referência pode-se tratar de um caso de Cushing iatrogénico (36,38).

Assim como nos cães, os gatos com patologia não adrenal podem apresentar um resultado falso-positivo neste teste (38).

A sensibilidade deste teste para a confirmação do diagnóstico de hiperadrenocorticismo em gatos é bastante baixa (< 50% dos casos de Cushing apresentam resultados positivos neste teste) (36).

3.8.1.5 - Quantificação da 17-hidroxiprogesterona

A causa proposta para o Cushing atípico consiste numa alteração do processo de produção de esteroides em que alguns precursores do cortisol estão aumentados, provavelmente devido a uma deficiência nas enzimas necessárias à sua conversão em cortisol, como por exemplo, a 21-β-hidroxilase ou a 11-β-hidroxilase (37,77).

Nestes casos a glândula adrenal tem, presumivelmente, a capacidade de responder à estimulação com ACTH mas a produção de cortisol não se encontra assegurada, sendo a 17-hidroxiprogesterona (precursora do cortisol) a hormona segregada primariamente pelo tumor adrenal (podendo esta levar a elevação da concentração de outras hormonas esteroides, como a androstenediona) e, portanto, alterando os resultados dos testes endocrinológicos, apesar de também se verificar uma elevação na concentração desta hormona em animais com síndrome de Cushing clássico (36,44,50,77).

Nos casos de síndrome de Cushing atípico, os sinais clínicos podem ser devido à atividade glucocorticoide intrínseca das progestinas e/ou à quebra da ligação entre o cortisol e a proteína de ligação circulante, sendo esta quebra induzida pelas progestinas (36).

Já foram registadas neoplasias adrenais secretoras de progesterona em gatos, apesar de muito raramente, sendo os sinais clínicos semelhantes aos dos gatos com HAD e necessitando-se da quantificação de precursores do cortisol, como neste teste endocrinológico, para confirmação do diagnóstico (38).

Este teste é então considerado de valor na confirmação de Cushing atípico, sendo o protocolo semelhante ao do teste de estimulação com ACTH sintética (5 µg/kg, IV) residindo a diferença no facto de se medir a concentração de 17-hidroxiprogesterona em vez da de cortisol (37,44,50).

Assim, os resultados destes testes devem ser interpretados da seguinte forma:

- ✓ [17-hidroxiprogesterona] basal no intervalo de 1-1,9 nmol/L em cães saudáveis;
- ✓ [17-hidroxiprogesterona] uma hora pós-ACTH no intervalo de 1,0-5,5 nmol/L em cães saudáveis;
- ✓ [17-hidroxiprogesterona] uma hora pós-ACTH no intervalo de 6,5-38 nmol/L em cães com Cushing (atípico ou clássico) (36,37,53).

Tal como o cortisol, também os resultados da concentração da 17-hidroxiprogesterona podem resultar falsos positivos, após a estimulação com ACTH, em casos de animais com patologia não adrenal (37).

Este teste pode ser utilizado para monitorizar o tratamento do Cushing atípico com mitotano (10 mg/kg/dia, inicialmente) mas não com trilostano, já que com a administração do último as concentrações de 17-hidroxiprogesterona resultam aumentadas, provavelmente devido à reação cruzada com a 17-hidroxipregnenolona que se encontra elevada por causa da inibição da desidrogenase 3-β-hidroxiesteroide pelo fármaco (37).

Apesar do Cushing atípico devido a tumor adrenal ser extremamente raro, ainda é mais infrequente um cão com Cushing atípico devido a tumor hipofisário, produzindo apenas 17-hidroxiprogesterona em resposta à estimulação com ACTH e não cortisol (37,44,50).

3.8.1.6 - Teste combinado de estimulação com ACTH e supressão com dexametasona

É possível realizar estes dois testes em conjunto num único dia requerendo apenas a recolha de três amostras de sangue num período de cinco horas (38).

O protocolo consiste em: recolha de uma amostra previamente a qualquer administração; administração de dexametasona (0,1 mg/kg IV); quatro horas após o início do teste recolhe-se a segunda amostra; administração de ACTH sintética (na dose de 125 µg IV); uma hora após o último procedimento (cinco horas após o início do teste) recolhe-se a última amostra de sangue e determina-se e compara-se a concentração de cortisol das três amostras (34,38).

São raros os gatos com síndrome de Cushing que apresentam diminuição da concentração sérica de cortisol após a administração de dexametasona.

Aproximadamente metade dos gatos com síndrome de Cushing apresenta uma resposta claramente exagerada à estimulação com ACTH (38).

Já todos os gatos saudáveis e quase todos os gatos diabéticos, mas sem hiperadrenocorticismo, apresentam uma forte supressão da concentração de cortisol perante a administração de dexametasona e uma concentração de cortisol dentro do intervalo de referência após a estimulação com ACTH, sendo que o diagnóstico de Cushing é confirmado num animal que responda dentro do intervalo de referência ao teste de estimulação com ACTH mas em que não ocorra supressão da concentração de cortisol com a administração de dexametasona (34,38).

Este teste é menos fiável do que os “originais”, sendo que a administração de dexametasona previamente à estimulação com ACTH pode levar a uma maior variação na concentração de cortisol resultante (34).

A preferência acerca de que testes utilizar varia de autor para autor já que alguns preferem o RCCU (mais barato e sensível) e o TSDBD (teste de eleição para o diagnóstico de hiperadrenocorticismo espontâneo em cães) como testes de confirmação de diagnóstico de Cushing canino enquanto outros preferem utilizar o teste de estimulação com ACTH (mais rápido) na primeira opção e se o resultado for contraditório ou inconclusivo utilizar então o TSDBD (36,37).

Apesar de semelhantes aos testes realizados em cães, existem algumas diferenças aquando da utilização dos testes endocrinológicos nos gatos, especialmente no que refere aos protocolos e interpretação dos resultados (36).

Para estabelecer o diagnóstico de Cushing em gatos há autores que preferem o RCCU e o TSDBD, pois o teste de estimulação com ACTH tem pouca sensibilidade nos felídeos (40-50% dos casos de Cushing em gatos apresentam resultados dentro do intervalo de referência e portanto, falsos negativos) não sendo recomendado a menos que se suspeite de Cushing iatrogénico (36,38).

3.8.2 - Testes de distinção entre o HHD e o HAD

3.8.2.1 - Exames imagiológicos

A radiografia abdominal, a ecografia abdominal, a RM ou o TAC abdominais ou craniais podem ser utilizados para distinguir HHD de HAD e para além disso também permitem o aumento do nível de suspeição entre malignidade ou benignidade dos tumores adrenocorticais na impossibilidade de se realizar um exame histopatológico (37).

3.8.2.2 - Teste de supressão com doses altas de dexametasona (TSDAD)

Ao contrário do tumor hipofisário (em que o TSDAD chega a diagnosticar mais 10% de casos do que o TSDBD), num caso de neoplasia adrenal, a concentração da ACTH não é suprimida pela administração exógena de dexametasona independentemente da dose administrada (33,34,36,37,44,45,53).

O protocolo deste teste é em tudo semelhante ao TSDBD exceto na dose administrada que aqui consiste em 0,1 mg/kg nos cães e 1,0 mg/kg nos gatos (33,36,38,44,53).

No entanto, a totalidade dos cães com HAD e 20-30% dos cães com HHD não apresentam supressão da concentração de cortisol neste teste, sendo que esta ausência de supressão em casos de HHD pode ser explicada pelo possível envolvimento da parte intermédia da hipófise na patologia (34,36,37,44,45,53).

As concentrações de cortisol resultantes da aplicação deste teste em gatos devem ser interpretadas da seguinte forma:

- ✓ [cortisol] < 40 nmol/L ou [cortisol] < 50% da concentração basal às quatro ou oito horas após a administração indica supressão adequada da concentração do cortisol e portanto, que o gato é saudável ou tem HHD (sendo que apenas 50% dos casos de HHD têm esta resposta);
- ✓ [cortisol] ≥ 40 nmol/L ou [cortisol] ≥ 50% da concentração basal às quatro ou oito horas indica que não houve supressão, tratando-se de HAD (38).

Tendo em conta que apenas 50% dos gatos com HHD apresentam supressão na concentração de cortisol após a administração de doses altas de dexametasona, um resultado que não apresente supressão não deve ser automaticamente diagnosticado como HAD e sim confirmado o diagnóstico de Cushing, mas para averiguação da causa deve-se proceder posteriormente à realização da quantificação da ACTH plasmática endógena ou a uma ecografia abdominal (33,38).

3.8.2.3 - Concentração de ACTH plasmática endógena

Como este teste se tem revelado bastante fiável na distinção entre HAD e HHD, o teste de supressão com doses altas de dexametasona, está cada vez mais obsoleto (37).

Apesar de este teste não ser muito utilizado quando existe disponibilidade em realizar o TSDBD e a ecografia abdominal, que são muito eficazes, é extremamente útil quando os resultados destes dois métodos de diagnóstico são contraditórios, por exemplo, a ecografia abdominal sugere uma massa adrenal mas o TSDBD é inconclusivo ou sugere

HHD ou então quando é identificada uma massa adrenal com a glândula contralateral aumentada (36,37,44,77).

Este teste não é utilizado para confirmação do diagnóstico de Cushing pois vários cães com a patologia apresentam resultados dentro do intervalo de referência, provavelmente devido ao facto da libertação de ACTH na corrente sanguínea ser pulsátil (36,37,50).

No entanto, a determinação da concentração de ACTH endógena permite a diferenciação entre HHD e HAD, sendo que no primeiro caso a concentração apresenta-se dentro do intervalo de referência ou extremamente elevada e no segundo caso, ou no Cushing iatrogénico, apresenta-se diminuída ou mesmo indetetável (33,34,36,37,45,50).

Apesar de se dever consultar o laboratório para obter informações acerca do manuseamento (como por exemplo, adicionar aprotinina à amostra ou separar rapidamente o plasma e armazená-lo a temperaturas adequadas, pois a [ACTH] plasmática decresce rapidamente após a colheita), colheita da amostra e definição do intervalo de referência, já se verificou que aproximadamente 60% dos cães com HAD apresentam [ACTH] endógena tão pequena que é impossível detetá-la ([ACTH] < 1,1 pmol/L; 85-90% dos cães com HHD têm [ACTH] > 10 pmol/L, sendo que os restantes apresentam [ACTH] >25 pmol/L; se a [ACTH] estiver situada no intervalo de 2-10 pmol/L não é diagnóstica) tendo também sido registada uma correlação positiva entre o valor da concentração plasmática da ACTH endógena e o tamanho da massa hipofisária nos casos de HHD (36-38,44,50,53).

A determinação da [ACTH] endógena também parece ser de grande valor na diferenciação da HHD e HAD em gatos, sendo que os valores devem ser interpretados da seguinte forma, em gatos saudáveis a [ACTH] deve estar compreendida no intervalo 2-10 pmol/L. Quando a [ACTH] é inferior a este intervalo, considera-se que o gato tem HAD, se se encontrar superior, é diagnosticado o HHD (36,38,48).

Este teste torna-se útil mesmo num caso diagnosticado ecograficamente como sendo HAD, já que se a [ACTH] plasmática endógena não estiver diminuída é necessário realizar mais testes endocrinológicos pois pode-se estar perante um caso em que um tumor adrenal seja concorrente com um HHD (33).

3.9 - Opções terapêuticas

3.9.1 - Tratamento médico

3.9.1.1 - Mitotano (o,p'-DDD)

O mitotano é um análogo do DDT (diclorodifeniltricloroetano) com elevada capacidade adrenocorticolítica seletiva (pois destrói as *zonas fasciculata e reticularis* preservando a *zona glomerulosa* e conseqüentemente a produção de mineralocorticoides), sendo um dos tratamentos mais comumente utilizados em cães com HHD e uma alternativa médica à adrenalectomia em cães com HAD (36,39,41,47).

Deve-se recorrer ao tratamento médico do HHD com mitotano quando: o trilostano se revela ineficaz; as reações adversas são tais que impossibilitam a utilização do trilostano ou quando a pré-existência de outras patologias inibem a utilização do trilostano (37,41).

Previamente ao tratamento com mitotano deve-se assegurar que: foi efetuada a confirmação do diagnóstico de hiperadrenocorticismos; foi avaliado o consumo de água, por um mínimo de 48 horas; foi avaliado o apetite e avaliaram-se as concentrações de cortisol pré e pós-administração de ACTH, de modo a que, posteriormente, estes dados possam ser utilizados como termo de comparação para a monitorização do tratamento. Já se verificou a utilidade da contagem de linfócitos na monitorização do tratamento com mitotano, no entanto, esta revelou-se menos eficaz do que o teste de estimulação com ACTH (37,53).

O tratamento com mitotano pode ser utilizado segundo dois protocolos:

- ✓ Adrenalectomia médica parcial (abordagem tradicional) – cujo objetivo consiste em controlar o estado “hiperadrenal” sem causar sinais clínicos de hipoadrenocorticismos;
- ✓ Adrenalectomia médica completa – que tem como finalidade a destruição do córtex adrenal e a indução do hipoadrenocorticismos (36,39,47,53,79).

A abordagem tradicional pode ser dividida em duas fases: a indução, em que se controla a patologia, e manutenção, na qual se tenta prevenir a recidiva (36,47).

As doses utilizadas na fase de indução variam entre os 25 e os 50 mg/kg por dia, sendo normalmente dividido em duas doses e devendo ser reduzida para 25 a 35mg/kg/dia em cães sem polidipsia nem diabetes mellitus associadas (36,37,41,45,47,53,79).

Como o mitotano é lipossolúvel, o seu efeito é potenciado se administrado juntamente com comida e ainda mais se envolvido em óleo vegetal, tornando melhor a sua absorção e diminuindo a toxicidade (36,37,39,41,47,79).

Pode optar-se pela administração concorrente de prednisona (0,25 mg/kg, SID), durante a fase de indução, para prevenir os sinais de hipocortisolemia. Contudo, a eficácia deste procedimento não está completamente comprovada no que diz respeito à diminuição de incidência de reações adversas, para além de não ser muito aconselhado, já que interfere nos resultados do teste de estimulação com ACTH, que se utiliza para monitorizar a resposta ao tratamento (36,37).

Mesmo que se abdique do procedimento acima descrito, o proprietário deve ter sempre em sua posse glucocorticoides (dose de emergência = 1-2 mg/kg, PO) para administrar ao cão caso verifique reações adversas ao mitotano (36,37,45,53).

Assim, e nos casos em que esta fase se processa em casa, o proprietário deve estar consciente do estado do cão, por exemplo: atividade; estado mental; apetite (sendo que a dose diária de alimentação pode ser reduzida em 25% para garantir que o animal mantém o apetite); consumo de água e bem-estar geral (36,37,45,47,79).

Portanto, o proprietário deve parar a administração do mitotano caso observe: letargia; depressão; inapetência ou aumento do tempo de ingestão da mesma quantidade de comida; vômito; diarreia; fraqueza; diminuição do consumo de água (menos de 60ml de água/kg/dia) ou outra alteração no animal, que pareça suspeita (36,37,45,47,53).

O cão deve ser reavaliado todos os dias, sendo que a fase de indução é considerada completa quando: se verifica uma redução no apetite ou o consumo de água seja de 80ml/kg/dia ou menor, devendo ter-se especial atenção nos cães com hiperadrenocorticismo e diabetes mellitus associada, sendo que, como ambas as patologias causam poliúria e polidipsia, o consumo de água não é um parâmetro fiável para a monitorização do tratamento nestes casos (36,41,45,47,53,79).

O controlo do hiperadrenocorticismo é confirmado através do teste de estimulação com ACTH (cuja concentração de cortisol pós-ACTH deve situar-se entre os 2-5 µg/dL, aproximadamente 120 nmol/L), efetuado 48 horas após a última administração de mitotano, sendo que o primeiro teste de monitorização deve ser realizado cinco a dez dias após o início da fase de indução, mesmo se persistência dos sinais clínicos de Cushing (36,37,41,45,47,53,79).

Se os cães responderem positivamente à medicação ou no caso de incerteza de resposta, o tratamento deve ser suspenso até obtenção do resultado do teste de estimulação com ACTH, se, por outro lado, o animal não respondeu ao tratamento, este deve ser continuado até obtenção do resultado do teste endocrinológico (36,53).

A terapia diária com mitotano e a monitorização com testes de estimulação de ACTH, de frequência semanal, devem ser continuados até se obter a concentração de cortisol desejada ou aquando do desenvolvimento de sinais de hipoadrenocorticismo (36,37,47).

Verificou-se, na maior parte dos cães tratados com doses diárias de 40-50 mg/kg de mitotano, que ao fim de dez dias de tratamento, em média, os sinais clínicos resolvem e a concentração de cortisol desce para menos de 5 µg/dL. Um pequeno número de cães responde ao tratamento em menos de cinco dias e um número semelhante mostra melhorias mínimas mesmo após 20-30 dias consecutivos de terapia, sendo que 15% dos casos requerem mais de um “ciclo” de tratamento (36,37,47,79).

Alguns animais apresentam uma resposta menos positiva ao tratamento com mitotano (ausência ou pouca redução na concentração de cortisol pós-ACTH passados vinte ou mais dias de tratamento), o que pode ser explicado por: dose administrada inadequada; absorção gastrointestinal deficiente; administração concorrente de outros fármacos (como por exemplo, fenobarbital) que estimulam enzimas hepáticas, acelerando o metabolismo do mitotano e diminuindo a sua concentração sérica; tratar-se de HAD que é mais resistente aos efeitos adrenocorticolíticos do mitotano que o HHD ou ausência de rigor do proprietário no cumprimento do protocolo de tratamento definido (36,37,45).

O mitotano é eficiente e relativamente seguro em cães com HAD, que requerem doses mais elevadas (fase de indução: 50-75 mg/kg/dia e fase de manutenção: 75-100 mg/kg/semana) e até fase de indução prolongada (mais de catorze dias) em relação aos cães com HHD, tendo-se, no entanto, verificado que aproximadamente 20% dos casos de HAD respondem positivamente a protocolos recomendados para o HHD (37,47,53).

Apesar da destruição do córtex adrenal pelo mitotano ser seletiva, não afetando a *zona glomerulosa*, recomenda-se a monitorização dos eletrólitos com uma frequência de três a quatro meses de intervalo (37,41,45,47,53,79).

Em cães com hiperadrenocorticismo e diabetes mellitus associada recomenda-se a administração de insulina em doses conservativas (0,5-1,0 UI/kg) de insulina de ação intermédia (como por exemplo: lenta ou NPH – *neutral protamine hagedorn*) administradas duas vezes ao dia de modo a prevenir a cetoacidose ou a hiperglicemia severa (> 500 mg/dL) (36).

Na fase de manutenção, iniciada assim que a concentração de cortisol pós-ACTH seja menor que 5µg/dl e o cão parecer saudável, o mitotano deve continuar a ser administrado para prevenir a recidiva, pois se a administração for imediatamente

cessada a córtex adrenal regenera as *zonas fasciculata* e *reticularis* tornando-se as mesmas hiperplásicas (36,37).

A dose inicial de manutenção tipicamente utilizada é 20-50 mg/kg/semana, P.O., podendo ser administrada de uma única vez, de preferência à noite pois alguns animais apresentam sonolência, ou então dividida em duas ou três vezes distribuídas ao longo da semana, sendo que quando se divide a dose as reações adversas são menos frequentes (36,37,41,45,47,53,79).

Os primeiros sinais de eficácia do tratamento consistem na redução do consumo de água; na diminuição da produção de urina e na diminuição do apetite, sendo que a força muscular e a tolerância ao exercício melhoram mais tarde e por último a pele e a pelagem, que podem levar três a seis meses a recuperar e mesmo piorar antes de melhorar, verificando-se, em alguns animais, alterações na coloração da pelagem após o tratamento (37,41).

A dose de mitotano é então reduzida para 25 mg/kg/semana se a concentração de cortisol pós-ACTH é menor do que 2 µg/dL e o cão aparenta estar saudável, sendo que se apresentar esta concentração de cortisol e simultaneamente sinais de hipoadrenocorticismo (por exemplo: letargia; inapetência e vômito) recomenda-se a cessação temporária do tratamento com mitotano e a iniciação de terapia com prednisona (0,25-0,5 mg/kg, PO, SID durante três a quatro dias e reduzindo gradualmente até cessar dentro de uma a duas semanas) até realização de novo teste (36,37,47,53).

Durante a fase de manutenção, o primeiro teste de estimulação com ACTH deve ser realizado três a quatro semanas após o início da terapia de manutenção e a partir deste a cada seis a oito semanas até estabilização, sendo que sempre que se alterar a dose ou a frequência de administração este intervalo de tempo entre testes passa a ser de três a quatro semanas (36,53).

A interpretação dos resultados do teste de estimulação com ACTH aquando da fase de manutenção deve ser interpretada da seguinte forma, concentração de cortisol pós-ACTH no intervalo 2-5 µg/dL em cães com a dose e frequência de administração adequadas. Caso a concentração de cortisol se encontre superior a este intervalo, deve-se aumentar a dose ou frequência de administração, caso esta se encontre inferior ao intervalo, a dose ou frequência de administração devem ser diminuídas (36,37).

Assim que a concentração de cortisol se encontrar estável, no intervalo de 2 a 5 µg/dL, e o cão não apresentar sinais clínicos de Cushing ou hipoadrenocorticismo, a frequência

de realização do teste endocrinológico de monitorização deve passar a ser realizado em intervalos de três a seis meses (36,37,41,45).

Se o animal tinha diabetes mellitus concorrente e se foi submetido à administração de doses conservativas de insulina (ajustadas de acordo com os valores de glicemia) aquando do início do tratamento com mitotano, a presença ou não de glucose na urina deve ser avaliada duas a três vezes por dia, pois com o tratamento do hiperadrenocorticismo resolve-se a resistência à insulina, e a cada amostra cujo resultado seja negativo deve-se diminuir a dose de insulina administrada em 20-25% de modo a evitar a hipoglicemia (36).

Os cães tratados muito tempo com o mitotano, e devido ao efeito compensatório de produção de ACTH aquando da presença de doses muito baixas de cortisol, necessitam de um aumento cada vez maior da dose ou da frequência de administração ao longo do tempo, chegando mesmo à administração diária de doses de mitotano na fase de manutenção. Sendo que se mesmo com o aumento da dose e frequência de administração o animal se mostrar resistente ao tratamento com mitotano, recomenda-se uma terapia alternativa, como por exemplo a adrenalectomia médica com mitotano ou a terapia com trilostano (36,47).

Em 35-40% dos casos desenvolvem-se reações adversas ao tratamento com mitotano que são, maioritariamente, resultantes da diminuição da concentração de glucocorticoides ou da diminuição da concentração de mineralocorticoides, o que é mais raro (36).

As reações adversas mais frequentemente verificadas nos cães sob terapia com mitotano consistem em: irritação gastrointestinal; anorexia; diarreia; vômitos; e, menos frequentemente, letargia e inapetência, sendo que, por vezes, até se verificam sinais neurológicos (como por exemplo, ataxia; estupor; cegueira; *circling*; *head tilt*; anisocoria e convulsões), podendo estes ser devido a macrotumor hipofisário, que aumentou após diminuição do *feedback* negativo do cortisol; hipoadrenocorticismo ou tromboembolia. Menos frequentemente podem verificar-se alterações características de hipoadosteronismo, como por exemplo, hiponatremia; hipercalemia; distúrbios na condução cardíaca; hipovolemia e hipotensão, sendo que se deve sempre suspeitar desta patologia num cão com sinais clínicos de hipoadrenocorticismo que não apresentam melhorias com a administração de glucocorticoides, recomendando-se então a terapia com mineralocorticoides (36,37,45,47,53).

O tempo médio de sobrevivência em cães com hiperadrenocorticismo tratados com mitotano foi de aproximadamente trinta meses (variando de apenas alguns dias até sete anos), sendo que a taxa de mortalidade mais elevada foi registrada até às dezasseis semanas de tratamento. Já o tratamento do Cushing em gatos tem um sucesso relativo a curto prazo, e completamente desencorajante a longo prazo, sendo que as doses utilizadas em cães (25-50 mg/kg/dia, PO) quando aplicadas no tratamento dos gatos com HHD revelam-se ineficazes tanto na destruição do córtex adrenal como na melhoria dos sinais clínicos. Por outro lado, verificam-se frequentemente reações adversas (como a anorexia; o vômito e a letargia), mesmo nos gatos em que a terapia não conseguiu reduzir as concentrações de cortisol (37,38,48).

Na adrenalectomia médica com mitotano, o protocolo utilizado consiste na administração de mitotano na dose de 75-100 mg/kg/dia, dividida em três ou quatro doses diárias durante vinte e cinco dias, PO, com comida, para minimizar as complicações neurológicas e garantir uma boa absorção intestinal do fármaco (36,41,47,53).

As reações adversas são sensivelmente as mesmas descritas anteriormente para a abordagem tradicional, contudo, há uma maior probabilidade destas acontecerem já que as doses também são superiores (37).

Três dias após o início da terapia com mitotano deve-se iniciar a administração de glucocorticoides e mineralocorticóides: cortisona (1 mg/kg, BID) ou prednisona (0,1-0,5 mg/kg, BID) e fludrocortisona (0,01 mg/kg, SID), devendo as doses de cortisona ou prednisona ser reduzidas para 0,5-1 mg/kg/dia e 0,25-0,5 mg/kg/dia respetivamente (36,41,47,53).

Em 33% dos casos de cães com hiperadrenocorticismo tratados com mitotano, segundo esta abordagem, verifica-se recidiva, aconselhando-se a realização de testes de estimulação com ACTH de modo a auxiliar a monitorização do tratamento, para que se tente evitar que isto aconteça. Estas recidivas são devidas, provavelmente, ao facto de que, nalguns casos, em vez dos tumores adrenocorticais e respetivas metástases diminuírem de tamanho por causa do efeito citotóxico do mitotano, continuam a crescer independentemente do aumento das doses do fármaco (36,37).

Os cães com tumores adrenocorticais tratados com adrenalectomia médica com mitotano apresentam um tempo médio de sobrevivência de aproximadamente onze meses, variando entre algumas semanas e mais de cinco anos, sendo que esta

abordagem só se recomenda no tratamento de cães com hiperadrenocorticismo cujo tratamento com mitotano, segundo a abordagem tradicional, tenha falhado (36,37).

3.9.1.2 – Trilostano

O trilostano é um esteroide sintético, sem atividade hormonal, e inibidor competitivo, e, portanto, reversível, da desidrogenase 3- β -hidroxisteroide (que media a conversão da pregnenolona, substrato com o qual compete, em progesterona, na glândula adrenal), bloqueando a produção de glucocorticoides, hormonas sexuais e, em menor grau, mineralocorticoides (36-39,41,47,49,53,79).

O trilostano é o inibidor enzimático preferível para o tratamento do Cushing, considerado frequentemente como primeira opção no tratamento de HHD em cães e em gatos (36,38,41).

A eficácia clínica do trilostano é elevada (80%) e, apesar de parecer menor que a do mitotano, tem a capacidade de controlar os sinais clínicos de Cushing em cães por longos períodos de tempo (mais de um ano), sendo que 70% dos casos apresentam melhorias dos sinais clínicos de polidipsia, poliúria e polifagia (após apenas alguns dias de tratamento), e 60% apresentam resolução das alterações cutâneas (demorando, normalmente, alguns meses a verificar-se) (36,37,47).

Assim, utiliza-se o trilostano em cães com HHD cujo tratamento com mitotano se revelou ineficaz ou quando o animal é extremamente sensível ao fármaco sendo desaconselhada a sua administração. Para além disto, o trilostano é extremamente útil pois permite saber a resposta do animal à adrenalectomia, dado que é possível reverter os desequilíbrios metabólicos causados pelo tratamento, caso se revele necessário, sendo a sua administração desaconselhada em animais com patologia hepática ou renal e animais gestantes ou que se pretenda utilizar para reprodução (36,37,45).

A dose inicial recomendada para o trilostano pode ser 2-10 mg/kg, PO, SID, sendo que existe um protocolo predefinido recomendado que consiste em: 30 mg, SID, ou a cada 48 horas, para cães com menos de cinco quilogramas; 60 mg, SID, para cães com peso compreendido entre os cinco e os vinte quilogramas; 120 mg, SID, para cães com peso compreendido entre os vinte e os quarenta quilogramas e 180 mg, SID, para cães com mais de quarenta quilogramas (36,37,39,41,47,53,79).

Segundo alguns autores, é preferível a divisão da dose diária em duas tomas, de modo a se obter um melhor controlo e diminuir a frequência e gravidade das reações adversas, para além de se ter verificado que o tempo médio de sobrevivência de cães tratados

desta forma ser superior (962 dias) ao dos tratados com a dose diária administrada numa única toma (662 dias) (36,41,79).

A dose e frequência de administração de trilostano são posteriormente ajustadas de acordo com os resultados dos testes de estimulação com ACTH (que deve ser efetuado dez a catorze dias após o início da terapia e duas a quatro horas após a administração do trilostano, quando o seu efeito é máximo, e porque tem uma curta duração), juntamente com o hemograma, análises bioquímicas e RCCU, sendo que a amostra para o último deve ser colhida na manhã do teste, e até os sinais clínicos estarem controlados (36,37,39,41,47,53,79).

A monitorização dos eletrólitos deve constar das análises bioquímicas, de modo a serem detetadas alterações consistentes com hipoaldosteronismo, como, por exemplo, a hipercalémia (36,39,53,79).

Os testes e análises acima referidos devem ser repetidos às quatro e doze semanas após a última avaliação e, de seguida, a cada três meses (37,39,41,47,53,79).

Os objetivos do tratamento com trilostano consistem na melhoria dos sinais clínicos sem desenvolvimento de outras patologias, devendo as doses e frequência de administração ser ajustadas a cada caso, o que se torna possível através da realização do teste de estimulação com ACTH, no qual a concentração de cortisol pós-ACTH deve situar-se no intervalo de 2-5 µg/dL (20-150 nmol/L), e do RCCU (muito útil para ajustar a frequência de administração), que deve resultar dentro do intervalo de referência (36,37,39,41,79).

Assim, nos casos em que os cães necessitam de duas administrações diárias, em vez de uma, para atingir o controlo adequado dos sinais clínicos, por um período de 24 horas, a concentração de cortisol pós-ACTH resulta superior a 250 nmol/L, por outro lado, se a concentração de cortisol pós-ACTH resultar menor que 30 nmol/L, a dose de trilostano deve ser diminuída, e se for menor que 20 nmol/L, deve-se cessar o tratamento durante 48 horas, período após o qual se reinicia a terapia mas a uma dose inferior (37,53,79).

Já num caso em que se verifique persistência dos sinais clínicos, mas resultado do teste de estimulação com ACTH normal, e um RCCU elevado, então a frequência de administração deve passar a ser de duas administrações diárias, devendo-se ter algum cuidado na interpretação do RCCU devido, em parte, à reação cruzada provocada pela excreção urinária de metabolitos 17-ceto-esteróides (36,47,53,79).

A ausência de resposta ao tratamento com trilostano nalguns casos pode indicar necessidade de uma dose mais elevada do fármaco ou mesmo requerer uma terapia

alternativa, sendo que, por outro lado, existem casos em que a dose requerida vai diminuindo, chegando mesmo a ser desnecessária qualquer administração, o que ainda não está totalmente esclarecido mas suspeita-se que seja devido a destruição adrenal provocada pelo fármaco, o que não era suposto já que este se trata de um inibidor reversível (37,47,79).

As reações adversas ao tratamento com trilostano (verificadas em aproximadamente 10-15% dos casos) são menos frequentes que as verificadas no tratamento com mitotano e consistem em: letargia; vômito e alterações eletrolíticas (como a hipercalemia e razão sódio/potássio diminuída) e sinais clínicos (mais raro) compatíveis com o hipoadrenocorticismo (36,39,41,53,79).

Devido à possibilidade de desenvolvimento de hipercalemia, deve-se ter bastante cuidado na administração de diuréticos poupadores de potássio (como por exemplo, a espironalactona) ou na administração de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) juntamente com o trilostano, não se verificando, por outro lado, interações medicamentosas com anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs); antibióticos; insulina ou levotiroxina, e sendo portanto seguro a administração dos últimos simultaneamente ao tratamento com trilostano (53,79).

Podem verificar-se algumas complicações associadas ao tratamento do hiperadrenocorticismo com trilostano, podendo estas consistir em: diarreia; pancreatite aguda; morte súbita (devido a hipoadrenocorticismo agudo; tromboembolia ou patologia valvular crônica e regurgitação mitral); sinais neurológicos (associados a um aumento súbito de tamanho de um macrotumor hipofisário); aumento dos córtices adrenais, hiperplasia nodular bilateral das glândulas adrenais e até mesmo necrose adrenocortical de grau variável (37,39,41,47,53,79).

Apesar de mais utilizado no tratamento de HHD, o trilostano também já foi administrado a cães com HAD, nas mesmas doses referidas no protocolo para o tratamento de HHD, tendo-se obtido algum sucesso (tempo médio de sobrevivência de aproximadamente oitenta semanas) (37,53,79).

Ao comparar-se o tempo médio de sobrevivência, em cães, dos casos tratados com trilostano (662 dias, n=123) e dos casos tratados com mitotano (708 dias, n=25) verifica-se que são bastante aproximados, não se verificando uma variação muito significativa (47).

O tratamento com trilostano é considerado o tratamento médico de eleição para o hiperadrenocorticismo em gatos, já que outros fármacos, como o mitotano, o

cetoconazol ou o metirapone, só são eficazes num curto espaço de tempo, chegando mesmo a não produzir o efeito desejado. A dose inicial recomendada é de 1-2 mg/kg, SID, com o protocolo de monitorização semelhante ao dos cães, e verificando-se uma melhor resposta à administração da dose dividida em duas tomas diárias, devendo ser a frequência a primeira alteração a efetuar no tratamento de um gato que apresente persistência dos sinais clínicos (36).

O tempo médio de sobrevivência verificado em gatos tratados com trilostano (administrado na dose de 30 mg/gato, PO, SID) é de aproximadamente um ano, sendo o mínimo de seis meses e o máximo de vinte meses (36).

As doses e frequência de administração do trilostano em gatos ainda requer, contudo, mais investigação antes de poder ser determinado um protocolo recomendado (49).

Para além de o trilostano poder ser utilizado como único fármaco no tratamento a longo prazo de alguns gatos com hiperadrenocorticismo, também é extremamente útil na preparação pré-cirúrgica de gatos que vão ser submetidos a adrenalectomia uni ou bilateral (38).

3.9.1.2.1 - Controlo de diabetes mellitus concorrente

Provavelmente o aparecimento da diabetes mellitus, verificado em 10% dos casos em cães, deve-se ao facto do Cushing provocar resistência à insulina, sendo que apesar da terapia com insulina, só após o tratamento do hiperadrenocorticismo é que se consegue obter um bom controlo da glicemia (33,36,52).

Dependendo da glicemia e do tempo de vida dos eritrócitos, a hemoglobina reage com a glucose para se tornar “glicosada”, após ser sintetizada, e de todos os tipos de hemoglobina, os níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) estão correlacionados positivamente com as concentrações plasmáticas de glucose, para além de também estarem relacionados, mas em menor grau, com o hematócrito e a concentração de hemoglobina (52).

A concentração de HbA1c não é significativamente alterada por mudanças temporárias na glicemia, como a hiperglicemia aguda, contudo, já não se pode dizer o mesmo das alterações crónicas à glicemia que alteram também a HbA1c, permitindo, assim, que a mesma seja utilizada como indicador da concentração média de glucose relativa a um período de dois a três meses (52).

Contrariamente a estudos anteriores, em 2009 efetuou-se um (Lien & Huang), no qual se verificou que a concentração de HbA1c de cães com HHD é superior à de cães saudáveis, sendo também sugerido que este tipo de hemoglobina possa auxiliar como

indicador acerca de quais os animais com propensão para o desenvolvimento de hiperglicemia e diabetes mellitus em cães com HHD (52).

O controlo da diabetes pode ser conseguido facilmente num cão cujo hiperadrenocorticismo ainda esteja no início, sendo que se vai tornando mais difícil à medida que a patologia progride, devendo-se ponderar até que ponto é vantajoso tratar ou não o Cushing e fazê-lo de acordo com a presença, ou não, e gravidade de sinais clínicos associados (36).

O tratamento com trilostano provoca uma diminuição na concentração de HbA1c, não afetando, contudo, a glicemia, ou seja, pode ser administrado a cães com HHD e sem diabetes mellitus associada pois não provoca hipoglicemia nos mesmos, mas em 67% dos casos com diabetes mellitus concorrente auxilia no controlo da glicemia (49,52).

3.9.2 - Tratamento cirúrgico

3.9.2.1 – Adrenalectomia

A adrenalectomia cirúrgica é o tratamento de eleição para casos de HAD, exceto nas seguintes situações:

- ✓ Presença de metástases ou invasão dos órgãos e vasos sanguíneos adjacentes, verificada na avaliação pré-cirúrgica que deve compreender radiografias torácica e abdominal e ecografia abdominal;
- ✓ A cirurgia representa um risco elevado para o animal, devido ao facto de possuir patologia concorrente ou porque se encontra bastante debilitado devido a hiperadrenocorticismo em estado avançado;
- ✓ A probabilidade de ocorrência de tromboembolia é elevada devido a: hipertensão sistémica, razão proteína/creatinina elevada ou concentração plasmática de anti-trombina III diminuída (36-38,45,47,48,53).

A adrenalectomia unilateral requer elevada experiência e especialização devendo ser realizada por um cirurgião competente, sendo que mesmo assim apresenta elevadas taxas de mortalidade e complicações, recomendando-se a terapia com mitotano ou trilostano, prévia à cirurgia, de modo a controlar o hiperadrenocorticismo (37,47,53).

O tamanho da massa adrenal é diretamente proporcional às probabilidades de ocorrência de complicações e de se tratar de um carcinoma com metástases e inversamente proporcional à probabilidade de sucesso da adrenalectomia (36).

Já a adrenalectomia bilateral, pode ser utilizada no tratamento do HHD, e parece ser o método mais eficaz nos gatos (38,48).

Das complicações associadas à adrenalectomia (como por exemplo, necrose isquêmica do jejuno; hipoadrenocorticismo e cardiomiopatia dilatada), a mais preocupante consiste na tromboembolia, que se desenvolve, normalmente, nas 72 horas após a cirurgia, e que está associada a uma elevada taxa de mortalidade. De modo a evitar a ocorrência da mesma pode recorrer-se ao tratamento médico do hiperadrenocorticismo, três a quatro semanas previamente à cirurgia, à administração de plasma (fonte de anti-trombina III) aquando da cirurgia, à administração de anti-coagulantes durante e após a cirurgia, e à utilização de protocolos anestésicos que permitam a locomoção do animal quatro horas após a cirurgia (36,47).

Em gatos, o tratamento com trilostano está recomendado durante quatro a seis semanas previamente à adrenalectomia de modo a reverter o estado catabólico, reduzir a fragilidade cutânea, melhorar a capacidade de cicatrização e diminuir a probabilidade de ocorrência de complicações pós-cirúrgicas, como por exemplo, infeções (36,38).

Apesar do hipoadrenocorticismo ocorrer, normalmente, de forma aguda, após a adrenalectomia, a terapia com glucocorticoides não está indicada anteriormente à adrenalectomia, pois pode piorar a hipertensão e aumentar o risco de episódios tromboembólicos. É, no entanto, recomendada durante e após a adrenalectomia, pois mesmo na adrenalectomia unilateral a glândula adrenal contralateral encontra-se atrofiada não sendo suficiente para responder a situações de stresse (36,37,47).

Assim, após a identificação da massa adrenal, deve-se adicionar dexametasona (na dose de 0,05-0,1 mg/kg) na fluidoterapia, sendo que esta dose deve ser administrada num período de seis horas, continuando a administrar-se uma dose menor (por exemplo, diminuindo-se a dose em 0,02 mg/kg, relativamente à dose inicial, a cada 24 horas), BID, até o animal poder receber medicação pela via oral sem o perigo de vomitar (o que ocorre aproximadamente 24 a 72 horas após a cirurgia), devendo então a suplementação passar a ser efetuada com prednisona na dose de 0,25-0,5 mg/kg, PO, BID, passando para SID, e a administração efetuada de manhã, assim que o animal já coma e beba. A dose de prednisona vai então sendo gradualmente reduzida durante os seguintes três a quatro meses, havendo a possibilidade, na adrenalectomia unilateral, de descontinuar a administração assim que a glândula adrenal contralateral se torne funcional (36,47).

Já os animais submetidos a adrenalectomia bilateral necessitam da suplementação vitalícia com prednisona (0,1-0,2 mg/kg, SID ou BID) (36,37).

A concentração dos eletrólitos sanguíneos deve ser avaliada cuidadosamente após a cirurgia, dado que é comum o desenvolvimento de hiponatremia e hipercalemia

moderadas até às 72 horas pós-cirúrgicas, resolvendo, normalmente, um a dois dias após a redução das doses de glucocorticoides administradas e o cão começar a comer (36).

É, assim recomendada a suplementação com mineralocorticoides durante e após a cirurgia (especialmente se a concentração de sódio for menor que 135 mEq/L ou a de potássio maior que 6,5 mEq/L) pois, apesar da produção destes não ser afetada a longo prazo, a ACTH parece ser necessária para que se mantenha a produção de aldosterona dentro dos valores “normais” (36,37).

Recomenda-se então a administração de pivalato de desoxicorticosterona (DOCP), devendo os eletrólitos ser reavaliados vinte e cinco dias após a administração, assim, se os eletrólitos estiverem dentro dos intervalos de referência e o animal parecer saudável deve-se efetuar nova reavaliação sete dias mais tarde. Se forem verificadas hiponatremia ou hipercalemia, deve-se administrar uma dose equivalente a metade da dose inicial de DOCP e efetuar nova reavaliação vinte e cinco dias mais tarde (36).

Na adrenalectomia podem utilizar-se dois acessos, sendo um através da linha média, que tem a vantagem de promover uma melhor observação de possíveis metástases, e o outro paracostal, que minimiza a necessidade de disseção de outros órgãos, bem como o possível trauma dos mesmos, e todo o tecido adrenal retirado deve ser enviado para análise histopatológica, de modo a auxiliar na determinação do prognóstico ou a diferenciar o tipo de massa presente, se benigna ou maligna, caso ainda não se tenha essa informação (47,53).

Os procedimentos cirúrgicos e médicos associados à adrenalectomia nos gatos são semelhantes aos efetuados nos cães, sendo que os felídeos submetidos a adrenalectomia unilateral devem receber suplementação com glucocorticoides durante, aproximadamente, dois meses após a cirurgia, tempo que leva, normalmente, a glândula adrenal contralateral a recuperar as suas funções (36,38,48).

Os gatos submetidos a adrenalectomia bilateral devem iniciar a suplementação com mineralocorticoides e glucocorticoides (2,2 mg/kg, SC, de DOCP a cada 25 dias, inicialmente, ou 0,05 mg/gato, P.O., BID, de acetato de fludrocortisona inicialmente e 1,0-2,5 mg/kg, SID de prednisolona) logo após o procedimento cirúrgico e devendo continuar pelo resto da vida (36,38,48).

As doses de DOCP e de acetato de fludrocortisona administradas aos felídeos devem ser posteriormente ajustadas de acordo com os resultados da reavaliação dos eletrólitos, que deve ser efetuada com regularidade (36).

Os gatos com Cushing tratados com sucesso com a adrenalectomia apresentam, normalmente, resolução dos sinais clínicos e achados do exame físico ao fim de aproximadamente dois a quatro meses após o procedimento cirúrgico. Após a cirurgia, 50% dos gatos com diabetes mellitus concomitante podem cessar a terapia com insulina e os outros 50%, nos quais a diabetes persiste, tornam-se muito mais fáceis de controlar necessitando de doses menos elevadas (36,38).

Contudo, deve ser tido em conta que os gatos tratados com adrenalectomia para o HHD não são tratados para a causa, sendo que o tumor hipofisário pode, posteriormente, expandir-se, comprimindo estruturas adjacentes e desenvolvendo sinais neurológicos (38).

A mortalidade peri-operatória da adrenalectomia é de aproximadamente 30% e o tempo médio de sobrevivência de aproximadamente dois anos, o que pode ser devido, provavelmente, ao elevado risco associado ao facto de submeter um animal com um sistema imunitário comprometido e uma fraca capacidade de cicatrização a um procedimento cirúrgico difícil, sendo que a adrenalectomia bilateral não é muito recomendada se existir a possibilidade de aplicar outros tratamentos eficazes (37,47).

Assim, a adrenalectomia tem o potencial de ser um tratamento eficaz para o hiperadrenocorticismo, contudo, o seu sucesso depende de vários fatores, tais como: correção do estado de debilidade e fragilidade cutânea previamente à cirurgia; experiência do cirurgião em cirurgias das glândulas adrenais; prevenção das possíveis complicações peri-cirúrgicas e comprometimento do proprietário no tratamento do hipoadrenocorticismo iatrogénico, após a adrenalectomia bilateral (36,48).

3.9.2.2 – Hipofisectomia

A hipófise localiza-se na zona da *sella turcica*, variando ligeiramente a sua posição de indivíduo para indivíduo, sendo que, com o auxílio de imagiologia avançada, torna-se possível a remoção do osso esfenoide, ventral à hipófise, a partir do acesso transoral ou do acesso cervical ventral, podendo a hipofisectomia ser efetuada “manualmente” ou através de um “aspirador” ultrassónico (47).

A hipofisectomia, através da abordagem trans-esfenoidal, tem sido realizada, com uma taxa de sucesso de aproximadamente 85%, relativamente aos sobreviventes, no tratamento de cães com HHD (37,39,41,47).

Contudo, verifica-se recidiva em 15% dos casos e o tempo médio de sobrevivência é de aproximadamente três anos (em 79% dos casos), verificando-se que os casos de

HHD com tumor hipofisário pequeno apresentam um tempo médio de sobrevivência superior em relação aos que possuem um tumor de dimensões superiores (41,42,79).

A hipofisectomia, sendo difícil, está associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, a menos que seja realizada por um cirurgião com capacidade comprovada e experiência na técnica cirúrgica (37,79).

Verificam-se complicações cirúrgicas associadas à hipofisectomia, consistindo as mesmas, em, por exemplo: hemorragia e visualização incompleta associadas a exérese de massas de tamanho considerável; tromboembolia; diabetes insípido central transitória; hipernatremia transitória; pneumonia; diminuição da produção de lágrima (devendo monitorizar-se através do teste de Schirmer) e hipotireoidismo (37,41,47).

Assim, deve-se administrar desmopressina (ADH sintética) durante duas semanas após a cirurgia ou mais tempo, se for verificado poliúria e polidipsia (sinais de diabetes insípido) (47).

Para além disto, todos os cães submetidos a este procedimento cirúrgico necessitam de terapia de substituição de hormonas tiróideas e glucocorticóides para o resto da vida (37,47).

Nos felídeos, a hipofisectomia trans-esfenoidal microcirúrgica tem-se revelado eficaz no tratamento de HHD, especialmente se tumores hipofisários pequenos, sendo, no entanto, pouco utilizada devido à necessidade de um cirurgião experiente e altamente qualificado, bem como de equipamento tecnológico avançado para a realização da TAC (38,48).

Tal como nos cães, também os gatos, após a cirurgia, necessitam de suplementação com glucocorticóides, hormonas tiróideas e desmopressina durante duas a quatro semanas pós-cirurgia ou mesmo pelo resto da vida (38,39).

3.9.3 – Radioterapia

Aproximadamente 50% dos cães têm uma massa hipofisária identificada por TAC ou RM aquando do diagnóstico de HHD, e destes, 50% têm uma massa que vai expandindo ao longo de um a dois anos, podendo levar a desenvolvimento de síndrome do macrotumor hipofisário (36).

O macrotumor hipofisário é diagnosticado por exclusão de outras patologias passíveis de provocar sinais neurológicos e pela identificação do mesmo no TAC ou RM, sendo estes exames também utilizados aquando do planeamento do protocolo radioterápico (36,37).

A radioterapia tem a capacidade de reduzir o tamanho da massa e minimizar ou mesmo eliminar os sinais neurológicos em cães com síndrome do macrotumor hipofisário, sendo portanto recomendada nos animais que apresentam HHD e sinais neurológicos associados (35-37,39,47,53).

O protocolo radioterapêutico utilizado consiste na irradiação de megavoltagem com fóton de Cobalto 60 ou irradiação com acelerador linear de fóton, sendo esta abordagem fundamental para se penetrar à profundidade da hipófise sem que haja lesão grave dos tecidos superficiais adjacentes (36,37,41). A dose total de radiação é predeterminada e administrada em “frações” por um período de várias semanas (quatro a seis semanas). A dose mais frequentemente utilizada é uma dose total de 40-50 *gray* (Gy) dividida em frações de 3-4 Gy, três a cinco dias por semana, durante três a quatro semanas. Como alternativa a este protocolo, no caso de macrotumor hipofisário, pode utilizar-se a radiocirurgia, sendo necessária apenas uma aplicação de uma dose única predefinida (35-37,41,47).

Contudo, continua a ser necessário o tratamento médico com mitotano ou trilostano para controlar os sinais clínicos do hiperadrenocorticismismo, pois a redução da secreção de ACTH pelo tumor é pouco previsível e, caso ocorra, pode demorar seis a doze meses a tornar-se evidente após a radioterapia (36,37,39,41,47,53).

O tempo médio de sobrevivência após a radioterapia é influenciado por diversos fatores, tais como a gravidade dos sinais neurológicos e o tamanho relativo do tumor, sendo que os casos com tumores mais pequenos e sinais neurológicos mais leves têm um melhor prognóstico (tempo médio de sobrevivência de aproximadamente 25 meses) do que os casos com macrotumores e sinais neurológicos graves associados (tempo médio de sobrevivência de aproximadamente 17 meses), no entanto ambos os casos tratados com radioterapia apresentam tempos médios de sobrevivência maiores que os casos que permanecem sem tratamento (cinco meses) (36,47).

A radioterapia da hipófise com cobalto também pode ser utilizada em gatos com HHD, sendo especialmente indicada em macrotumores hipofisários, contudo, tal como nos cães, é necessário submeter o animal ao tratamento médico (com metirapone ou mitotano, por exemplo) ou a adrenalectomia, previamente à hipofisectomia, para se observar mais rapidamente melhorias nos sinais clínicos, evitando assim a morte do animal por complicações associadas ao Cushing, o que torna, portanto, o sucesso da radioterapia parcial (36,38,39).

Assim, a radioterapia consiste num tratamento do hiperadrenocorticismismo com razoável taxa de sucesso quando complementado com o tratamento médico, contudo tem algumas desvantagens que devem ser tomadas em consideração aquando da seleção da terapia mais adequada ao caso em questão, tais como: disponibilidade limitada; procedimento dispendioso; elevada frequência de anestesia do animal e períodos extensos de internamento (38).

Os tratamentos de eleição para o hiperadrenocorticismismo canino e felino ainda estão por identificar, sendo que os tratamentos médicos, cirúrgicos e radioterapêuticos existentes têm as suas vantagens e desvantagens podendo ser preferíveis uns em relação aos outros com base em vários fatores, tais como: idade e estado clínico do animal; causa do hiperadrenocorticismismo, disponibilidade do tratamento, disponibilidade económica do proprietário e grau de comprometimento do mesmo (Tabelas nº 4 e nº5).

Tabela nº4 – Terapêutica possível para o hiperadrenocorticismo felino, sendo: HHD (hiperadenocorticismo hipofiso-dependente), HAD (hiperadrenocorticismo adreno-dependente), (efetuado com base nas seguintes fontes [36-39,41,47,48,52,53,79]).

Terapêutica	Indicação	Observações
Médica		
Mitotano (o.p'-DDD) (análogo do DDT com elevada capacidade adre-nocorticolítica)	HHD e HAD	-Dose de 25-50mg/kg/dia -↓taxa de sucesso a curto prazo e ineficaz a longo prazo -↑Reações adversas -Não recomendado
Trilostano (esteróide sintético sem atividade hormonal e inibidor competitivo)	HHD e HAD	-1ª opção no tratamento do HHD em gatos -Não recomendado em animais com patologia hepática ou renal, gestantes ou lactantes -Reações adversas em 10-15% dos casos -Tratamento médico de eleição para o hiperadrenocorti-cismo em gatos -Dose inicial de 1-2mg/kg, SID, -Tempo médio de sobrevivência é ≈1 ano -Eficaz no tratamento a longo prazo ou na preparação pré-cirúrgica
Cetoconazol (antifúngico imidazol, inibidor da transformação do colesterol em pregnenolona e do 11-desoxicortisol em cortisol)	HHD e HAD	-Não suprime eficazmente a função adrenocortical -Efeitos secundários severos são comuns (por exemplo, trombocitopenia) -Não recomendado no tratamento do hiperadrenocorticismo felino
Metirapone (inibidor enzimático que impede a ação da 11-β-hidroxilase)	HHD e HAD	-Eficácia variável e provisória -Dose de 250-500mg/dia -Efeitos secundários: vômito e anorexia -Útil na preparação para a adrenalectomia -Frequentemente indisponível -Tem um custo elevado -Não recomendado como tratamento a longo prazo
Aminoglutetimida (Cytadren®, inibidor enzimático do citocromo P450, inibe a conversão de colesterol em pregnen-olona)	HHD e HAD	-Dose de 30mg/kg/gato, P.O., BID -Utilizado no tratamento do hiperadrenocorticismo e de hip-erprogesteronemia -Efeitos secundários: hepatotoxicidade, irritação gastrointes-tinal e fraqueza -↓taxa de eficácia -Não indicado como único fármaco no tratamento do hiper-adrenocorticismo
Cirúrgica		
Adrenalectomia unilateral e bilateral	HHD e HAD	-Recomendado o tratamento prévio com trilostano -Se unilateral, requer terapia com glucocorticóides, durante ≈2 meses após a cirurgia -Se bilateral, requer suplementação com glucocorticóides e mineralocorticóides pelo resto da vida do animal -Resolução dos sinais clínicos ao fim de ≈2-4 meses após a cirurgia -Mortalidade peri-operatória de ≈30% -Tempo médio de sobrevivência é de ≈2 anos
Hipofisectomia	HHD	-Eficaz no tratamento de HHD -Requer cirurgia altamente especializada e experiente -↑taxa de morbidade e ↓taxa de sucesso em tumores de grandes dimensões -Requer suplementação pós-cirúrgica com glucocorticóides,
Radiológica		
Radioterapia com Cobalto à hipófise	HHD	-Potencial cura para o HHD -Único tratamento para gatos com macrotumor da hipófise ou tumor invasivo na hipófise -Recomenda-se o tratamento coadjuvante com fármacos ou adrenalectomia

Tabela nº5 – Terapêutica possível para o hiperadrenocorticismo canino, sendo: HHD (hiperadenocorticismo hipofiso-dependente), HAD (hiperadrenocorticismo adeno-dependente), MAO (monoamina oxidase), HbA1C (hemoglobina A1C), ACTH (hormona adrenocorticotrófica), RCCU (razão cortisol/creatinina na urina), (efetuado com base nas seguintes fontes (35-42,45,52,53)).

Terapêutica	Indicação	Observações
Médica		
Mitotano (o.p'-DDD) (análogo do DDT com elevada capacidade adre-nocorticolítica)	HHD e HAD	-Dois Protocolos: Adrenalectomia parcial (dose de 25-50mg/kg/dia), Adrenalectomia completa (dose de 75-100mg/kg/dia) -Monitorização da resposta com teste de estimulação ACTH -Reações adversas em 35-40% dos casos -Tempo médio de sobrevivência entre 11-30meses -Recidiva em 33% dos casos
Trilostano (esteróide sintético sem atividade hormonal e inibidor competitivo)	HHD e HAD	-Eficácia de 80% -Reversível -Dose de 2-10mg/kg, P.O., SID -Não recomendado em animais com patologia hepática ou renal, gestantes ou lactantes -Reações adversas em 10-15% dos casos - Diminuição da [HbA1C] mas não afeta a glicemia
Cetoconazol (antifúngico imidazol, inibidor da transformação do colesterol em pregnenolona e do 11-desoxicortisol em cortisol)	HHD e HAD	-Efeito mínimo na produção de mineralocorticóides -Útil na estabilização pré-cirúrgica e tratamento paliativo de tumores adrenais invasivos -Resultados aceitáveis com dose inicial de 5mg/kg, P.O., BID, durante sete dias -Monitorização com teste de estimulação com ACTH e ajuste da dose até um máximo de 20mg/kg -Eficácia a longo prazo de 30% -Reações adversas relacionadas com o hipoadrenocorticismo -20-25% dos casos sem resposta devido a má absorção
Hidrocloreto de selegilina (L-deprenyl®), inibidor da MAO)	HHD (por tumor hipofisário da parte intermédia)	-↑[dopamina] que leva a inibição da CRH e da secreção de ACTH pela parte intermédia da hipófise -Eficácia apenas em 20% dos casos -Sem reações adversas -Dose de 1mg/kg, P.O., SID, durante dois meses, se ausência de resposta, ↑dose para 2mg/kg/dia -Monitorização com testes endocrinológicos difícil e não necessária pois este fármaco não causa hipoadrenocorticism -Não recomendado em animais com patologias concorrentes ou administração concorrente de opióides ou antidepressivos tricíclicos -Não recomendado como terapia única
Ciproheptadina (fármaco com propriedades anti-serotoninérgicas, anti-histaminicas e anti-colinérgicas)	HHD	-↓[serotonina] que leva a ↓ da produção de ACTH -Dose inicial de 0,3-1mg/kg/dia durante dois meses -Resposta terapêutica variável -Taxa de sucesso baixa -Não recomendado
Cabergolina	HHD	-Dose de 0,07mg/kg a cada 48 horas ou uma vez por semana -↓libertação de ACTH -↓tamanho do tumor hipofisário em 42% dos casos
Ácido retinóico	HHD	-Dose de 2mg/kg/dia -↓libertação de ACTH -↓tamanho do adenoma hipofisário -Não provoca reações adversas -↓RCCU -São necessários mais estudos
Tiazolindionas (como por exemplo, rosiglitazona, piglitazona)	HHD	-↓libertação de ACTH em 75% dos casos -↓produção de cortisol em 96% dos casos
Bromocriptina (agonista dopaminérgico)	HHD por tumor hipofisário na parte intermédia	-↑[dopamina] no SNC inibindo a secreção de ACTH pela parte intermédia da hipófise -Resultados não aceitáveis -Não recomendado
Mifepristona (RU-486, análogo esteróide, inibidor competitivo da progesterona e glucocorticóides)	HAD, previamente à adrenalectomia cirúrgica	-↑[ACTH] e ↑[cortisol] mas reduz os seus efeitos celulares e sinais clínicos de Cushing (posteriormente, o ↑destas concentrações ultrapassa o bloqueio competitivo do fármaco) -Grande variação do metabolismo do fármaco entre diferentes indivíduos -São necessários mais estudos
Cirúrgica		
Adrenalectomia unilateral e bilateral	HHD e HAD (tratamento de eleição para o último)	-Não recomendada se: metástases ou invasão tumoral, cirurgia de alto risco, probabilidade ↑de tromboembolia -Requer cirurgião altamente especializado e experiente -↑taxa de mortalidade e complicações -↓taxa de sucesso em tumores grandes ou invasivos -Recomendado o tratamento médico prévio com mitotano ou trilostano -Recomendada a terapia com glucocorticóides e mineralocorticóides durante e após o procedimento cirúrgico -Mortalidade peri-operatória de ≈ 30% -Tempo médio de sobrevivência de ≈ 2anos -Adrenalectomia bilateral não é muito recomendada se existir outra opção viável
Hipofisectomia	HHD	-Taxa de sucesso de 85% -Recidiva em 15% dos casos -Tempo médio de sobrevivência de 3 anos em 79% dos casos -Requer cirurgião altamente especializado e experiente -Complicações cirúrgicas associadas -Recomendada a terapia com glucocorticóides e mineralocorticóides após a cirurgia, bem como a administração de desmopressina e hormonas tiróideas
Radiológica		
Radioterapia (com fóton de Cobalto 60 ou irradiação com acelerador linear de fóton)	HHD	-↓tamanho da massa -↓ ou elimina os sinais neurológicos associados ao macrotumor hipofisário -Dose de 40-50Gy dividida em frações de 3-4Gy, três a cinco dias por semana -Recomendado tratamento conjunto com mitotano ou trilostano -Tempo médio de sobrevivência de 17-25meses -Requer períodos extensos de internamento

3.10 – Prognóstico

Os cães com tumores adrenais não metastizados submetidos a adrenalectomia têm um bom prognóstico. Já os cães com carcinoma adrenal têm um prognóstico reservado, mesmo se tratados, apresentando um tempo médio de sobrevivência de aproximadamente um ano após o diagnóstico e sucumbindo, normalmente, devido aos efeitos debilitantes do tumor, às complicações associadas ao hiperadrenocorticismo (como por exemplo, a tromboembolia pulmonar) ou a outras patologias geriátricas (como a insuficiência renal ou a insuficiência cardíaca congestiva) (36).

Cães com HHD apresentam um tempo médio de sobrevivência de aproximadamente trinta meses, sendo o seu prognóstico influenciado por fatores como a idade do animal (cães mais jovens podem apresentar um tempo médio de sobrevivência superior a cinco anos); o estado geral do animal; o comprometimento do proprietário com o cumprimento da terapia selecionada; a existência de complicações relacionadas com o Cushing (ex: síndrome do macrotumor hipofisário) ou o surgimento de outras patologias geriátricas (36).

O prognóstico em gatos com hiperadrenocorticismo é reservado a pobre, sendo que os gatos não tratados morrem semanas a meses após o diagnóstico, devido, principalmente, a efeitos deletérios do Cushing e da diabetes mellitus na integridade cutânea, na função cardiovascular (predispondo para tromboembolia pulmonar; hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva) e na função imunitária (predispondo para infecções) e à perda progressiva de peso levando a caquexia severa (36).

Já o tempo médio de sobrevivência de gatos com HHD tratados com adrenalectomia bilateral é de aproximadamente seis meses (48).

IV - Caso clínico – Hiperadrenocorticismo num felídeo

4.1 – Anamnese

A Brincas tratava-se de uma gata fêmea não castrada, com quinze anos de idade, da raça siamesa, que vivia num apartamento com a proprietária e mais um felídeo.

Foi apresentada na clínica devido a encontrar-se com o apetite diminuído, aumento da ingestão de água e aumento da frequência com que urinava, para além disso, a proprietária verificou uma “exposição anormal” da terceira pálpebra do olho esquerdo, sendo que o último cio verificado tinha sido há aproximadamente um mês.

4.2 - Sinais Clínicos e Achados do Exame Físico

A Brincas (p = 4,4 kg) apresentava: poliúria; polidipsia; inapetência; enoftalmia; protusão da terceira pálpebra; anisocoria (miose no olho afetado, sendo que a conjuntiva não apresentava inflamação, e o efeito de Tindall resultou negativo); desidratação; distensão abdominal e abdómen pendular (apesar de proprietária alegar que sempre foi assim) (Figuras nº 35; nº 36 e nº 37).



Figura nº 35 - “Brincas”.



Figura nº 36 - Plano aumentado do abdómen.



Figura nº 37 - “Brincas”, sendo de notar o abdómen pendular e a anisocoria.

4.3 - Diagnósticos Diferenciais

Tendo em conta os sinais clínicos e os achados do exame físico consideraram-se os seguintes diagnósticos diferenciais:

- ✓ Todos os diagnósticos diferenciais que podem dar origem a anisocoria, tendo em conta que o olho afetado se encontrava em miose, tais como: uveíte; condições dolorosas da córnea, afeções das estruturas inerentes à inervação simpática do olho ou qualquer causa passível de provocar síndrome de Horner (80).
- ✓ Todos os diagnósticos diferenciais que levam ao desenvolvimento de poliúria e polidipsia, como por exemplo: patologia renal crónica; hipertiroidismo; diabetes mellitus; diurese pós-obstrução; causa iatrogénica (administração de fármaco diurético; dieta; fluidoterapia); patologia hepática; piómetra; pielonefrite; hipocalcemia (associada a patologia renal); diabetes insípido central; hipercalcemia; acromegalia (devido a diabetes mellitus resistente à insulina); hiperadrenocorticismo (devido a diabetes mellitus resistente à insulina) e hiperaldosteronismo primário (81).

4.4 - Exames complementares

De modo a chegar ao diagnóstico definitivo foram efetuados os seguintes exames complementares, recomendados na investigação da/s causa/s de poliúria e polidipsia:

- ✓ Nas análises bioquímicas, onde foram avaliadas as concentrações plasmáticas de ureia; creatinina; γ -glutamyl-transferase (GGT); glucose; ALT e proteínas totais (TP), apenas apresentaram resultados acima do intervalo de referência: a ureia, a creatinina e as proteínas totais, sendo que podem não ter grande significado clínico tendo em conta que o animal se encontrava desidratado, o que pode resultar num aumento das proteínas totais e em azotemia pré-renal (Figura nº 38);

Animal: Brincas

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

Data	Análise	Unidade	Ref. Cão	Ref. Gato	Resultado
26-02-2013	Bioquímica BUN	mg/dL	9.2 - 29.2	17.6 - 32.8	72.3
26-02-2013	Bioquímica CREA	mg/dL	0.4 - 1.4	0.8 - 1.8	2.5
26-02-2013	Bioquímica GGT	U/L	5 - 14	1 - 10	7
26-02-2013	Bioquímica GLU	mg/dL	75 - 128	71 - 148	142
26-02-2013	Bioquímica ALT/GPT	U/L	17 - 78	22 - 84	37
26-02-2013	Bioquímica TP	g/dL	5.0 - 7.2	5.7 - 7.8	9

Figura nº 38 - Resultados das análises bioquímicas da “Brincas”, efetuadas no dia 26/02/2013 (primeira consulta).

- ✓ Na reavaliação das análises bioquímicas efetuadas no dia seguinte (27/02/2013), após a correção cirúrgica da piômetra, foram averiguadas a creatinina e a glucose, sendo que a primeira se encontrava acima do intervalo de referência mas menor que nas análises do dia anterior e a glucose apresentou uma concentração dentro do intervalo de referência (Figura nº 39);

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

Data	Análise	Unidade	Ref. Cão	Ref. Gato	Resultado
27-02-2013	Bioquímica CREA	mg/dL	0.4 - 1.4	0.8 - 1.8	2.1
27-02-2013	Bioquímica GLU	mg/dL	75 - 128	71 - 148	139

Figura nº 39 - Resultados das análises bioquímicas da “Brincas”, efetuadas no dia 27/02/2013.

- ✓ No dia 06/03/2013), as análises bioquímicas da creatinina e fósforo plasmáticos revelaram uma elevação da concentração da primeira, estando o fósforo no limite superior do intervalo de referência (Figura nº 40);

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

Data	Análise	Unidade	Ref. Cão	Ref. Gato	Resultado
06-03-2013	Bioquímica CREA	mg/dL	0.4 - 1.4	0.8 - 1.8	2.0
06-03-2013	Bioquímica iP	mg/dL	1.9 - 5.0	2.6 - 6.0	5.8

Figura nº 40 - Resultados das análises bioquímicas da “Brincas”, efetuadas no dia 06/03/2013.

- ✓ Nas análises bioquímicas do dia 14/03/2013, foram analisadas a glucose e a creatinina, sendo que apenas a última se encontrava fora do intervalo de referência, estando elevada (até mais elevada do que na análise anterior) (Figura nº 41);

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

Data	Análise	Unidade	Ref. Cão	Ref. Gato	Resultado
14-03-2013	Bioquímica CREA	mg/dL	0.4 - 1.4	0.8 - 1.8	2.2
14-03-2013	Bioquímica GLU	mg/dL	75 - 128	71 - 148	95

Figura nº 41 - Resultados das análises bioquímicas da “Brincas”, efetuadas no dia 14/03/2013.

- ✓ No hemograma verificou-se: aumento do volume corpuscular médio (VCM); aumento do volume plaquetário médio (VPM); leucocitose com linfopenia, neutrofilia, e eosinofilia (Figura nº 42).

HEMATOLOGIA II					
Data	Análise	Unidade	Ref. Cão	Ref. Gato	Resultado
26-02-2013	Leucócitos	10e3/m	6.0-17.0	5.5-19.5	22.9
26-02-2013	Eritrócitos	10e6/m	5.5-8.5	5.0-11.0	7.86
26-02-2013	Concentração Hemoglobina	g/dl	12.0-18.0	8.0-15.0	11.6
26-02-2013	Hematócrito	%	37.0-55.0	24.0-45.0	44.1
26-02-2013	VCM	um3	60-74	39-52	56.1
26-02-2013	HCM	PG	19.5-24.5	12.5-17.5	14.8
26-02-2013	CHCM	g/dl	31.0-36.0	30.0-37.0	26.4
26-02-2013	RDW	10e3	12.0-18.0	17.0-23.0	16.2
26-02-2013	PLT	10e3/m	200-500	150-500	174
26-02-2013	VPM	um3	5.0-15.0	5.0-20.0	22.7
26-02-2013	PCT	%	0.200-0.500	0.200-0.500	0.4
26-02-2013	PDW	%	40.6-65.2	40.6-65.2	62.7
26-02-2013	%Linf	%	12.0-30.0	20.0-55.0	4.7
26-02-2013	%Mon	%	3.0-14.0	0-14.0	2.9
26-02-2013	%Neu	%	60.0-80.0	35.0-78.0	83.6
26-02-2013	%Eos	%	2.0-10.0	2.0-12.0	8.6
26-02-2013	%Bas	%	0-2.5	0-2.0	0.2
26-02-2013	Linf	10e3/m	1.00-4.8	1.50-7.0	1.1
26-02-2013	Mon	10e3/m	0.2-2.0	0-1.4	0.7
26-02-2013	Neut	10e3/m	3.0-11.8	2.5-12.8	19.2
26-02-2013	Eos	10e3/m	0.1-1.3	0-1.5	2.0
26-02-2013	Bas	10e3/m	0-0.5	0-0.5	0.0

Figura nº 42 - Resultados do hemograma da “Brincas”, efetuado no dia 26/02/2013 (primeira consulta).

Assim, com o hemograma e análises bioquímicas verifica-se: azotemia (que pode estar aumentada pela desidratação, mas que convém averiguar); proteínas totais elevadas (devida à desidratação da gata, não sendo um resultado significativo); leucocitose; linfopenia; neutrofilia e eosinofilia, sendo possível considerar como prováveis os diagnósticos diferenciais de piómetra (sustentado pela neutrofilia; leucocitose e azotemia) e insuficiência renal crónica (suportado pela azotemia), sendo excluído, a diabetes mellitus, devido à normoglicemia (81).

- ✓ Na urianálise tipo II (dia 26/02/2013) verificou-se: pH=6; densidade urinária=1,016; proteinúria; presença de leucócitos e bacteriúria, ou seja, a urina não se encontrava concentrada mesmo o animal estando desidratado, por outro lado, o facto de se verificar piúria pode ser devido a infeção do trato urinário (Figura nº 43);

Animal: Brincas

URIANÁLISE					
Data	Análise	Unidade	Ref. Cão	Ref. Gato	Resultado
26-02-2013	Proteína				1+
26-02-2013	pH				6
26-02-2013	Sangue				Neg
26-02-2013	Corpos Cetónicos				Neg
26-02-2013	Bilirrubina				Neg
26-02-2013	Glucose				Neg
26-02-2013	Densidade urinária				1.016
26-02-2013	Sedimento urinário - Urina colhida por cistocentese				
	Animal desidratado				
	Glóbulos brancos +++				
	Bactérias +++				

Figura nº 43 - Resultados da urianálise tipo II da “Brincas”, efetuado no dia 26/02/2013 (primeira consulta).

- ✓ Na urianálise efetuada no dia 14/03/2013 verificou-se: pH=6; densidade urinária=1,016; presença de leucócitos; proteinúria; hematuria e lipúria, sendo que o resultado da urocultura foi negativo, sendo sugestivo de ausência de bactérias na urina, após o tratamento da infecção do trato urinário (Figuras nº 44 e nº 45);

URIANÁLISE

Data	Análise	Unidade	Ref. Cão	Ref. Gato	Resultado
14-03-2013	Leucócitos				3+
14-03-2013	Proteína				+/-
14-03-2013	pH				6
14-03-2013	Sangue				2+
14-03-2013	Corpos Cetónicos				Neg
14-03-2013	Bilirrubina				Neg
14-03-2013	Glucose				Neg
14-03-2013	Densidade urinária				1.016
14-03-2013	Sedimento urinário - Urina colhida por cistocentese				
	Glóbulos brancos 2+				
	Glóbulos vermelhos 1+				
	Lipúria				

Figura nº 44 - Resultados da urianálise efetuada à “Brincas” no dia 14/03/2013.

A urianálise tipo II contribuiu para o aumento da suspeição acerca dos diagnósticos referidos anteriormente, se não veja-se: a piómetra é corroborada pela urina “diluída” e pela bacteriúria e piúria e a suspeita de insuficiência renal crónica é apoiada pela proteinúria e urina não concentrada num animal desidratado, por outro lado, o diagnóstico de diabetes mellitus tornou-se menos credível devido ao animal não apresentar glicosúria (81).

De modo a avaliar a função renal, e tendo em conta que a azotemia persistiu, após a correção da hidratação da Brincas, e que a concentração plasmática da creatinina se encontrava no intervalo 1,6-2,8mg/dL, pode considerar-se que a gata se encontrava no estágio 2 da classificação da *International Renal Interest Society*, sendo aconselhada a realização dos seguintes exames complementares:

- ✓ Avaliação da densidade urinária, o que foi efetuado aquando da realização da urianálise tipo II, sendo que ao verificar-se uma densidade urinária menor que 1,035, considera-se a urina não concentrada, podendo este facto ser devido a uma ou mais das seguintes causas: insuficiência renal, diminuição da produção ou função da ADH (como acontece no hiperadrenocorticism), administração de glucocorticoides ou diuréticos (o que não era o caso), glocosúria (não verificada neste caso), pielonefrite (sendo que na ecografia não se verificava qualquer alteração ao nível renal), insuficiência hepática (pouco provável já que a enzima

indicativa de lesão hepática avaliada (ALT) se encontrava no intervalo de referência), hiponatremia (não avaliada), hipocalcemia (não avaliada) e hipercalcemia (não avaliada), assim sendo, a densidade urinária verificada poderia ser devido a insuficiência renal primária (diagnóstico corroborado pela urina não concentrada e pela azotemia) ou a azotemia pré-renal e a outro fator que iniba a reabsorção de água,

- ✓ Radiografia, ecografia e urocultura, para se avaliar o tamanho e forma renais, bem como para verificar a presença de infecção do trato urinário inferior, sendo que resultaram todos dentro da “normalidade”, pois a urocultura foi realizada após a resolução terapêutica da infecção do trato urinário inferior e de modo a confirmar a mesma,
- ✓ Razão proteína/creatinina na urina seria aconselhada para quantificar a proteinúria, mas provavelmente não foi efetuado porque a proteinúria já tinha sido detetada pelo método semi-quantitativo (*dipstick test*), para além de que poderia ser devida a um sedimento urinário “ativo” (presença de piúria, hematúria e bacteriúria), e que mesmo após o tratamento da infecção do trato urinário se manteve alterado (piúria e hematúria), sendo então aconselhada a averiguação de outras causas (como por exemplo stresse ou inflamação do trato genital) primeiramente e só depois a insuficiência renal,
- ✓ Pressão arterial, que deveria ter sido medida, de modo a diagnosticar hipertensão (se maior que 160mmHg) e tratar atempadamente este achado, sendo, contudo, de esperar que com o tratamento da mesma se pudesse verificar um ligeiro aumento na concentração plasmática de creatinina (37,82-84).

Análise	Resultado	Un.	Ref.	Histórico
MICROBIOLOGIA				
UROCULTURA				
EXAME BACTERIOLÓGICO CULTURAL				
Microrganismo isolado	Negativo			

Figura nº 45 - Resultado da urocultura efetuada à “Brincas” no dia 14/03/2013.

- ✓ Radiografia torácica e abdominal: não se verificaram alterações significativas;
- ✓ Ecografia abdominal: verificou-se que as glândulas adrenais se encontravam aumentadas bilateralmente (glândula adrenal direita=6,4mm; glândula adrenal esquerda=6,7mm (sendo considerado que a medida de uma adrenal normal ≤

5mm)), identificou-se conteúdo hipocogênico no útero, sendo que o lúmen deste se encontrava aumentado (Figuras nº 46 e nº 47) (36,38,48,49);



Figura nº 46 - Imagem ecográfica do útero (corno uterino) da “Brincas”, sendo de notar o conteúdo hipocogênico (imagem gentilmente cedida pela Dra. Sheila Teodoro).



Figura nº 47 - Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda da “Brincas”, na qual se verifica a medição do eixo traçado (0,67cm), que confirma o aumento de tamanho da glândula (adrenal esq.) (imagem gentilmente cedida pela Dra. Sheila Teodoro).

Assim, e tendo em conta que a piómetra é considerada uma urgência clínica, ao efetuar-se uma ecografia abdominal, já que a radiografia abdominal se tinha revelado inconclusiva, verificou-se um útero aumentado de tamanho e com conteúdo hipocogênico, tendo confirmado o diagnóstico de piómetra de cérvix fechado, pois não se verificou corrimento vaginal purulento aquando do exame físico (5-7).

- ✓ Quantificação da T4 total (Tiroxina total) sérica: estando o resultado dentro do intervalo de referência, o que junto com a ausência de sinais, como a polifagia e a hiperatividade, e achados do exame clínico compatíveis confirma a exclusão do hipertiroidismo da lista de possíveis diagnósticos (Figura nº 48);

Análise	Resultado	Un.	Ref.	Histórico
ENDOCRINOLOGIA				
T4 - T4 TOTAL	20,10	nmol/l	10,0-50,0	

Figura nº 48 - Resultado da quantificação da T4 total sérica da “Brincas”.

- ✓ Teste de estimulação com ACTH, realizado no dia 14/03/2013, resultou positivo aos sessenta minutos pós-ACTH, confirmando o hiperadrenocorticism (Figura nº 49).

Endocrinologia

Análises	Resultados / Unidades	Val. Referência	Resultados Anteriores
Teste de estimulação ACTH			
Cortisol basal	3.6 ug/dL	0.5 - 5.0	
Cortisol 30 min	14.8 ug/dL		
Cortisol 60 min	21.9 ↑ ug/dL	5.0 - 15.0	

Concentrações de cortisol superiores a 19 µg/dL após administração de ACTH são fortemente sugestivas de hiperadrenocorticismo. Em animais com diabetes mellitus não controlado aconselha-se a realização de dois ou mais testes diagnósticos para confirmar a doença.

Figura nº 49 - Resultados do teste de estimulação com ACTH da “Brincas”.

4.5 - Diagnóstico

Assim, como diagnóstico definitivo considerou-se a piómetra e o hiperadrenocorticismo hipófiso-dependente, não se diagnosticando a causa da anisocoria pois esta resolveu por si só.

4.6 - Tratamento e evolução clínica do caso

Dia 26/02/2013, submeteu-se a gata a fluidoterapia com LR à taxa de 20 mL/h, tendo-se também administrado antibioterapia: 0,44 mL Noroclav® (amoxicilina + ácido clavulânico, 17,5 mg/kg), SC, SID; 0,44 mL Baytril® (enrofloxacina, 5 mg/kg), SC, SID e anti-inflamatório 0,44 mL Metacam 2 mg/mL® (meloxicam, 0,2 mg/kg), SC, SID.

A piómetra foi resolvida cirurgicamente através da realização de uma ovariectomia (OVH) de urgência, após a estabilização do animal.

A fluidoterapia intra-cirúrgica consistiu em LR à taxa de 44 mL/h, sendo que pós-cirurgicamente foi reduzida para 16 mL/h.

Já a pré-medicação e sedação anestésicas consistiram em: 0,022 mL de Dexdomitor® (dexmedetomidina 2,5 µg/kg), SC; 0,88 mL de Midazolam 1 mg/mL® (midazolam, 0,2 mg/kg), SC e 0,03 mL de Bupaq® (buprenorfina, 0,002 mg/kg), SC, sendo a manutenção efetuada com isoflurano (anestesia volátil) a 2,0.

Com as informações clínicas fornecidas pela anamnese, sinais clínicos, exame físico e exames complementares confirmou-se o diagnóstico de piómetra fechada, devido à identificação de conteúdo uterino e ausência de corrimento vaginal, e infecção do trato urinário.

Contudo, após a reidratação do animal e resolução da piómetra, manteve-se a poliúria e polidipsia, bem como a suspeita de hiperadrenocorticismo e dúvida acerca da causa da anisocoria.

No dia 27/02/2013, após a resolução cirúrgica da piómetra efetuou-se reavaliação das análises bioquímicas, sendo que a única alteração consistiu numa elevação da creatinina, apesar de ter diminuído desde a última análise, sendo que também se realizou o teste da fluoresceína (no dia 28/02/2013) que resultou negativo, excluindo portanto uma ulceração da córnea com exposição do estroma.

A Brincas apresentou apetite e fezes normais mas continuou com PU/PD e com anisocoria. A sutura apresentava-se dentro da normalidade.

Como tratamento foi-lhe administrado: 0,3 mL Bupaq® (buprenorfina, 0,02 mg/kg), SC, SID; 0,11 mL Metacam 2 mg/mL® (meloxicam, 0,05 mg/kg), SC, SID; 0,44 mL Baytril® (enrofloxacina, 5 mg/kg), SC, SID; 0,22 mL Noroclav® (amoxicilina + ácido clavulânico, 17,5 mg/kg), SC, SID; fluidoterapia LR suplementada com 20 mEq/L de cloreto de potássio (KCl) à taxa de 20 mL/h.

Assim, teve alta médica, no dia 28/02/2013 (sendo que o tratamento neste dia foi igual ao do dia anterior, com a exceção de se ter cessado a fluidoterapia) com a seguinte prescrição: 1 comprimido de Clavubactin 50/12,5 mg® (amoxicilina+ácido cavulânico, 16 mg/kg), PO, BID durante cinco dias; 1 + 1/2 comprimido de Xeden 15 mg® (enrofloxacina, 5 mg/kg), PO, SID durante cinco dias, a começar a medicação no dia seguinte, de modo a perfazer os sete dias de antibiótico. Foi marcada reavaliação daí a seis dias, altura na qual se aconselha a proprietária a permitir a reavaliação da função renal e o despiste do hiperadrenocorticismo.

No dia 06/03/2013 a Brincas voltou para reavaliação, apresentando-se com apetite, apesar de ligeira perda de peso (perdeu 45 g) e ativa, a sutura da ovariohisterectomia apresentava bom aspeto e apesar de não se ter instituído nenhum tipo de tratamento para a anisocoria, esta resolveu por si só.

Reavaliou-se a função renal através das análises bioquímicas à creatinina e fósforo, revelando-se a primeira ligeiramente acima do intervalo de referência, mas sendo menor do que nas últimas análises (há aproximadamente uma semana), já o fósforo encontrava-se dentro do intervalo de referência, apesar de quase no limite superior.

Foi efetuada a quantificação da T4 total (tiroxina total), para diagnosticar um possível hipertiroidismo, tendo este resultado dentro do intervalo de referência (o que poderia ser um resultado falso negativo devido a patologia concomitante) e confrontando com a ausência de sinais clínicos e achados do exame físico característicos da patologia (como por exemplo, apetite aumentado, hiperatividade, tireoide facilmente palpável, taquicardia ou sinais gastrointestinais), esta foi excluída da lista de possíveis diagnósticos (2,4).

Foi prescrito continuação do tratamento para a infecção do trato urinário com: 1 + 1/2 comprimido de Xeden 15 mg® (enrofloxacin, 5 mg/kg), PO, SID durante sete dias. Passou a comer ração própria para a função renal “Renal Special Feline da Royal Canin®”.

Marcou-se reavaliação da resposta ao tratamento da infecção urinária, dentro de uma semana, e aconselharam-se exames complementares de diagnóstico de hiperadrenocorticismismo pois mantiveram-se a poliúria e polidipsia.

Assim, dia 14/03/2013 efetuaram-se análises bioquímicas à creatinina e glucose, sendo que apenas a primeira se revelou acima do intervalo de referência, também se procedeu à urianálise tipo III, para comprovar a eficácia do tratamento da infecção do trato urinário, cuja cultura resultou negativa.

Para confirmar o diagnóstico de síndrome de Cushing realizou-se um teste de estimulação com ACTH (administrando-se Synacthen Depot®, tetracosactido, na dose de 0,125 mg/gato com peso até cinco kg, IV, e efetuando colheita de sangue: antes da administração, aos trinta minutos e aos sessenta minutos após a administração) que resultou positivo aos sessenta minutos pós-administração de ACTH o que, juntamente com a hiperplasia adrenal bilateral verificada na ecografia abdominal realizada no dia 26/02/2013 confirma o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo, sendo que a sua causa será, muito provavelmente um tumor hipofisário, ou seja a Brincas tem hiperadrenocorticismismo hipófiso-dependente.

Assim, como tratamento prescreveu-se: 1 cápsula de Vetoryl 10 mg® (trilostano, 10 mg/gato; ou aproximadamente 2 mg/kg), de acordo com o verificado na bibliografia, PO, a cada três dias, sendo que a administração começou dia 22/03/2013 e a proprietária foi despertada para a observação de reações adversas como vômito, diarreia perda de apetite ou letargia de modo a que se estas se verificassem contactasse logo o veterinário (49).

A administração de trilostano foi iniciada com uma frequência de administração de uma dose a cada três dias, em vez de um administração por dia, para provavelmente avaliar de forma mais segura a resposta da Brincas ao fármaco, especialmente no que diz respeito à função renal que pode ser prejudicada pelo mesmo.

Dia 28/03/2013 a Brincas apresentava-se sem nenhuma reação adversa tendo-se alterado o tratamento para a mesma dose mas com uma frequência de dia sim/dia não, sendo que se dentro de uma semana continuasse sem reações adversas, aumentar-se-ia a frequência para uma vez por dia e, após uma semana com esta dosagem, realizar-se-ia

um teste de estimulação com ACTH para auxiliar à monitorização da resposta ao tratamento.

Dia 17/04/2013, a proprietária ainda não tinha levado a Brincas para a reavaliação mas referiu que esta se encontrava bem, com melhorias dos sinais clínicos e sem outras alterações significativas (Figuras nº 50 e nº51).



Figura nº 50 – “Brincas” no dia 17/04/2013, notar a ausência de anisocoria (Imagem cedida pela proprietária da Brincas).



Figura nº 51 – “Brincas” no dia 17/04/2013, verifica-se a persistência do abdómen pendular a 27 dias de tratamento com trilostano (Imagem cedida pela proprietária da Brincas).

4.7 – Discussão

Ao avaliar-se o caso da Brincas torna-se importante separar a “lista de problemas”, de modo a poder verificar-se todas as condicionantes que conduziram aos diagnósticos definitivos.

Na origem da anisocoria pode encontrar-se: síndrome de Horner (caraterizado por ptose; miose; enoftalmia e prolapso da membrana nictitante, alterações que a Brincas reunia), uveíte, afeções da inervação simpática do olho ou condições dolorosas da córnea (sendo que a ulceração da córnea foi excluída do diagnóstico através da observação da mesma e do resultado negativo ao teste com fluoresceína) (80).

Como causas da síndrome de Horner podemos verificar: neoplasia, enfarte ou trauma intracranianos; lesão da coluna vertebral ao nível cervical ou torácico; massa mediastínica; neoplasia dos tecidos moles na zona cervical; trauma na base do crânio; otite média ou interna; neoplasia ou lesão retrobulbar ou síndrome de Horner idiopático. Assim, e apesar da Brincas não apresentar qualquer alteração significativa ao nível do tórax, coluna vertebral e mediastino, avaliados na radiografia torácica, a causa do síndrome de Horner poderá consistir na mesma do hiperadrenocorticismos, uma massa hipofisária, que caso se trate de um macrotumor poderá estar a comprimir as estruturas

adjacentes, provocando sinais neurológicos associados à síndrome de Horner (32,36,37,39,80).

Contudo, verificam-se factos que contrariam a hipótese de ser a síndrome de Horner a causa da anisocoria, sendo estes: a resolução espontânea da mesma após o tratamento da piómetra e o facto de após o início da terapia com trilostano a anisocoria não ter recidivado, pelo menos que a proprietária tenha relatado, o que seria de esperar se a síndrome de Horner fosse causada pela neoplasia da hipófise que ao não ter *feedback* negativo dos glucocorticoides, podia aumentar de tamanho, comprimindo as estruturas adjacentes e provocando sinais neurológicos (37,39,41,47,53,79).

A hipótese de uveíte séptica é consistente com o facto da resolução da anisocoria ter sido posterior à antibioterapia e remoção da fonte de infeção (OVH), mas tem como fatores contra o facto de não se verificarem evidências da mesma no exame oftálmico, como seria de esperar, e o efeito de Tyndall não se verificar, ou seja, não se verificar *flare* do humor aquoso, que corresponde a humor aquoso turvo devido à suspensão de proteínas plasmáticas e componentes celulares na câmara anterior, após comprometimento da barreira hematoaquosa, o que é de esperar numa uveíte séptica (80,85).

A única forma através da qual se poderia ter chegado à certeza quanto à causa da anisocoria teria sido através da realização de mais exames complementares e análises laboratoriais, tais como: a ressonância magnética ou um TAC para se verificar a presença de um macrotumor hipofisário e, portanto, síndrome de Horner ou efetuar uma cultura microbiológica ao humor aquoso para confirmar a presença de um microrganismo e, conseqüentemente, uveíte séptica, sendo que ambos os métodos de diagnóstico são de parca disponibilidade e difícil realização, o que os torna impraticáveis e, neste caso, desnecessários após a resolução espontânea da anisocoria (36,37).

Na ecografia abdominal efetuada, para além da piómetra, também foi possível verificar-se hiperplasia bilateral das glândulas adrenais o que leva à suspeita sobre o hiperadrenocorticismismo, quando adicionada aos sinais clínicos (poliúria, polidipsia e abdómen pendular), às análises laboratoriais (densidade urinária menor que 1,020) e ao facto de mesmo após a resolução da piómetra, a poliúria e a polidipsia manterem-se. Sendo o diagnóstico confirmado através da realização do teste de estimulação com ACTH (36,81).

O teste de estimulação com ACTH é preferível ao TSDBD pois, apesar da baixa sensibilidade para diagnosticar o Cushing em gatos (aproximadamente 50% dos casos de Cushing têm um resultado falso-negativo com este teste), apresenta resultados mais consistentes e demora menos tempo a ser realizado, sendo também menos stressante para o animal (36,38,45,48,50,77).

Para além disso, a suspeita acerca do diagnóstico de hiperadrenocorticismo era tão elevada, já que, para além das razões anteriormente explicitadas, o animal era geriátrico e os achados ecográficos eram muito sugestivos da patologia, que mesmo que o teste de estimulação de ACTH resultasse negativo, e tendo pouca sensibilidade, seria aconselhável efetuar um outro teste de confirmação do diagnóstico.

Por outro lado, e tendo em conta que este teste, tal como o TSDBD podem dar resultados falsos-positivos se o animal tiver uma patologia não adrenal, efetuou-se primeiro o tratamento da piómetra e só então se realizou o teste para minimizar ao máximo a probabilidade de um resultado adulterado (38).

Também a avaliação do diagnóstico de hipertiroidismo, excluído através da análise dos sinais clínicos e achados do exame físico e da quantificação da T4 total, foi extremamente importante pois, caso presente, poderia culminar num resultado falso-positivo ao teste de estimulação de ACTH, bem como, estar a “mascarar” as alterações características de insuficiência renal, através da alteração da taxa de filtração glomerular, sendo que a última também pode ser alterada pelo hiperadrenocorticismo e pela diabetes mellitus (excluída pela ausência de glicosúria e glicemia dentro do intervalo de referência) pelo que o diagnóstico destas patologias também deve ser sempre tido em conta (37,86).

Contudo, se for considerado o possível diagnóstico de insuficiência renal crónica (apoiado pela azotemia, após a correção da piómetra, da hidratação e da infeção do trato urinário inferior, e pela proteinúria), este também poderia ter influenciado o resultado do teste tornando o diagnóstico errado se fosse unicamente baseado no teste de ACTH, verificando-se assim a importância de avaliar o caso como um todo, não confiando apenas nos resultados dos testes endocrinológicos (38,81).

Assim, e de acordo com as *guidelines* da *International Renal Interest Society*, seria recomendado o tratamento de patologias concorrentes e correção da hidratação numa primeira abordagem, como foi efetuado, bem como a cessação da administração de fármacos nefrotóxicos (o que não se verificava neste caso), sendo que também seria importante a avaliação, se possível dos eletrólitos no sangue (sódio, potássio, cálcio e

fósforo, tendo apenas o último sido avaliado), de modo a proceder-se à correção dos desequilíbrios encontrados.

A terapia com dieta adequada à função renal (como por exemplo a que foi disponibilizada para a Brincas, *Renal Special* da Royal Canin®) é de valor considerável pois auxilia na diminuição do fósforo plasmático (que em animais com insuficiência renal, no estágio 2 da *International Renal Interest Society*, se encontra no intervalo de referência mas com tendência a aumentar) e na redução da proteinúria, através da diminuição da proteína absorvida no trato gastrointestinal, sendo recomendada nas *guidelines* do tratamento da insuficiência renal crónica da *International Renal Interest Society*.

Neste caso clínico, verifica-se então a presença de hiperadrenocorticismismo num felídeo sem associação de diabetes mellitus (o que provavelmente poderá ser devido ao facto da patologia se encontrar numa fase muito inicial) e também apresenta poliúria e polidipsia, o que resulta contrariamente ao proposto por (32,36,38) que refere que provavelmente a poliúria e a polidipsia são originadas pela diabetes mellitus em gatos com Cushing e não pelo hiperadrenocorticismismo em si.

Já a realização de um teste para avaliar a causa do hiperadrenocorticismismo foi dispensável pois com a verificação ecográfica da hiperplasia bilateral das glândulas adrenais, efetuada anteriormente, deduziu-se, que o hiperadrenocorticismismo seria devido a uma massa na hipófise e portanto HHD (36).

Quanto ao tratamento, o trilostano é o tratamento médico de eleição para gatos com hiperadrenocorticismismo hipófiso-dependente já que: os casos tratados apresentam um tempo médio de sobrevivência semelhante ao do mitotano, tem a vantagem de ser um inibidor reversível, permitindo reverter os desequilíbrios metabólicos que se possam desenvolver com o tratamento, caso se revele necessário e tem uma eficácia superior e duração de eficácia mais elevada em comparação a outros fármacos tal como o mitotano, o metirapone e o cetoconazol, no que respeita o tratamento do Cushing nos felídeos (36-38,41,45).

Nas imagens fornecidas pela proprietária da Brincas, relativas a 17/04/2013 (27 dias após o início do tratamento), o abdómen pendular parece estar ainda patente, o que corrobora o referido na bibliografia acerca das alterações cutâneas provocadas pelo hiperadrenocorticismismo, como a flacidez (em parte responsável pelo abdómen pendular), demorarem normalmente meses a melhorar (36,37,47,49).

Como referido anteriormente, o tratamento com trilostano elimina o *feedback* negativo dos glucocorticoides na hipófise o que, num caso de macrotumor, permite que a massa se expanda, piorando os sinais neurológicos, razão pela qual no tratamento da Brincas seria aconselhável realizar também radioterapia, que diminui o tamanho do tumor hipofisário, controlando os sinais neurológicos como por exemplo, os sinais constituintes da síndrome de Horner (36-39,41,47,53).

A radioterapia, juntamente com o tratamento médico, apresenta uma razoável taxa de sucesso, mas, para além de constituir num tratamento dispendioso, a sua disponibilidade é limitada, não sendo uma opção para a Brincas. Por essa razão optou-se apenas pelo tratamento a longo prazo com o trilostano, já que a adrenalectomia bilateral, para além de envolver riscos elevados para um felídeo com Cushing, que havia sido submetido há pouco tempo a uma intervenção cirúrgica, causaria o hipoadrenocorticismismo, tendo que se submeter o animal a terapia para corrigir a consequente síndrome de Addison, para o resto da vida, o que não seria, portanto, a melhor opção terapêutica (36-38).

V - Conclusão

Com este trabalho foi possível consolidar as aprendizagens efetuadas aquando do estágio curricular e o conhecimento adquirido durante o curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária.

Como tal, ao aprofundar os conhecimentos teóricos tornou-se possível o aperfeiçoamento da análise das atividades desenvolvidas, bem como do espírito crítico acerca da interpretação da informação disponível na bibliografia consultada.

Com o estudo do caso clínico foi possível concluir que, apesar de uma patologia ser pouco frequente em determinada espécie, como o hiperadrenocorticismismo nos felídeos, ou até de parecer improvável, devido ao facto de a gata não ter diabetes mellitus associada ao Cushing, não deve ser excluída do diagnóstico, apesar de se revelar a necessidade de excluir primeiramente as patologias mais prováveis (como o caso da piómetra), havendo ainda a possibilidade de coexistência de mais do que uma patologia a provocar os mesmos sinais clínicos e achados do exame físico, exames complementares e análises laboratoriais, como aconteceu.

Assim, se neste caso, não se tivesse continuado a investigar as potenciais causas da poliúria e polidipsia após a resolução da piómetra, assumindo que ainda seriam devido à ação das endotoxinas bacterianas nos rins, podia nunca se ter chegado ao diagnóstico de hiperadrenocorticismismo, sendo de ressaltar a visualização da hiperplasia bilateral das adrenais na ecografia abdominal.

VI – Anexo I

Tabela nº 6 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 28

Sinais clínicos/achados do exame clínico registrados em cães com hiperadrenocorticismo	Referências bibliográficas
poliúria	46;50;33;34;51;52;31;40;39;47;32;53;44;55;56;57;58;59;60;61;62;63;64;68
olidipsia	46;50;33;34;52;31;40;39;47;32;53;54;44;55;56;57;58;59;60;61;62;63;68
polifagia	46;50;33;34;51;52;31;40;39;32;53;44;55;56;57;58;59;60;61;62;63
distensão abdominal e abdômen pendular	48;50;33;34;51;52;31;40;32;53;44;55;56;57;58;60;61;62;64;69
alopécia simétrica bilateral	46;50;33;34;52;31;40;32;53;54;44;55;56;57;58;60;61;62;63
hepatomegália	48;34;51;31;40;32;53;44;55;56;57;58;60;61;62;64;65
fragilidade cutânea	34;51;52;31;40;32;54;44;56;57;58;60;61;62
calcinose cútis	46;50;52;31;40;32;53;44;57;58;60;61;62
fraqueza muscular generalizada	48;33;34;31;32;53;44;55;56;58;61;62;63
hiperpigmentação cutânea	46;31;40;32;53;44;56;57;58;61;62
comedões	46;34;52;31;32;53;44;58;60;61;62
taquipneia	33;52;32;53;44;55;56;57;58;61;62
letargia	33;52;31;32;53;44;56;57;58;62;68
equimoses	46;31;32;53;44;55;56;61;62
petéquias	46;31;32;53;44;55;56;61;62
atrofia testicular	31;32;53;44;56;58;61;62
hipotricose	46;32;55;56;58;60;62
aumento de peso	48;34;51;56;57;58;69
hipertensão sistêmica (hipertensão sistólica =180-220mmHg)	32;54;55;56;58;61;69
seborreia	46;52;32;34;40;58
circling	31;32;58;59;61;68
mineralização das glândulas adrenais	40;32;53;55;61;64
hipertrofia das glândulas adrenais (em HHD)	40;32;55;61;62;64
mineralização dos tecidos moles	32;53;61;64;60
hipotonia	31;32;55;58;61
pelagem baça	46;40;32;60
atrofia muscular	34;51;40;56
ataxia	31;32;58;61
head pressing	32;58;59;68
convulsões	32;58;61;68
distensão vesical	32;53;58;64
hipercoagulabilidade do sangue	55;65;67;69
depressão	32;56;58
hipertrofia do clítoris	53;44;62
perda de peso	55;56;59
metástases pulmonares	55;61;65
estupor	31;61
anorexia	32;58
perda de visão	32;61
hematoma esplênico	40;57
cálculos vesicais	32;64
paresia	55;56
telangiectasia	56;65
síndrome de Horner	61;32
metástases hepáticas	64;65
pieira	31
incapacidade de elevar a cabeça	55
incontinência urinária	55
tosse	55
prurido	56
intolerância ao exercício	57
diminuição da função sexual	57
coma	58
mioclonia (se HHD)	68
nistagmo posicional (se HHD)	68
aterosclerose	69

Tabela nº 7 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 26

Patologias concomitantes e complicações associadas ao hiperadrenocorticismo em cães	Referências bibliográficas
piodermatite	46;34;52;40;53;44;55;56;58;61;62
diabetes mellitus tipo II	33;52;56;57;58;65;66;69
infecção do trato urinário	32;44;56;58;61;62
anestro persistente	32;56;58;60;61
pancreatite	55;56;58;64
obesidade	56;65;69
osteopenia (osteólise)	32;61;64
sarna demodécica	46;52
insuficiência renal	44;62
insuficiência cardíaca congestiva	55;56
sopro sistólico (grau V/VI)	55
cardiomegália (especialmente átrio esquerdo)	55
hipertensão pulmonar	55
efusão pleural	55
hipotireoidismo	56
mucocele biliar	58
degenerescência e ulceração da córnea	60
patologia neuromuscular (se HAD)	55
esteatose hepática	74

Tabela nº 8 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 27

Patologias concomitantes e complicações associadas ao hiperadrenocorticismo em gatos	Referências bibliográficas
diabetes mellitus tipo II	33;48;57;66;69;70;71;72;73
infecções e abscessos recorrentes do trato urinário	48;70;71;72
infecções e abscessos recorrentes do trato respiratório	48;70;71;72
infecções e abscessos recorrentes da pele	48;70;71;72
infecções e abscessos recorrentes da cavidade oral	48;70;71;72
tromboembolia pulmonar	67
aterosclerose	69
afeção do processo de coagulação	69

Tabela nº 9 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 25

Sinais clínicos/achados do exame clínico registrados em gatos com hiperadrenocorticismo	Referências bibliográficas
poliúria	33;48;51;57;70;71;72;73
abdômen pendular	48;51;57;69;70;71;72;73
polidipsia	33;48;57;70;71;72;73
polifagia	48;51;57;70;71;72;73
fragilidade cutânea	48;51;57;70;71;72;73
hepatomegália	48;51;57;70;71;72;73
letargia	48;57;70;71;72;73
hipotricose	48;57;70;71;72;73
alopécia multifocal	48;57;70;71;72;73
perda de peso (se diabetes mellitus associada)	51;70;71;72;73
aumento de peso	48;51;57;69;73
atrofia muscular	51;70;71;72;73
seborreia	70;71;72;73
fraqueza muscular generalizada	48;57;70
calcificação das glândulas adrenais	48;70;73
hipertrofia das glândulas adrenais	70;72;73
lacerações cutâneas	71;72;73
telangiectasia	70;73
hiperpigmentação cutânea	57;70
pavilhão auricular deformado/torcido	70;73
neuropatia periférica	71;72
massas craniais aos rins	48
metástases	70
sinais neurológicos (se macroadenomas na hipófise)	70
calcinose cútis	57
intolerância ao exercício	57
taquipneia	57
diminuição da função sexual	57
comedões	73
hipertensão sistêmica	69

Tabela nº 10 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 29

Achados laboratoriais em cães com hiperadrenocorticismo	Referências bibliográficas
↑Fosfatase alcalina (ALP)	46;50;33;34;51;52;31;40;32;53;54;44;55;56;58;59;60;61;62;63
↑Alanina transaminase (ALT)	46;50;33;52;31;40;32;53;44;55;58;59;60;61;62
Hipercolesterolemia	46;50;34;31;40;32;53;44;55;58;60;61;62;63
Urina diluída (densidade urinária<1.020)	46;50;34;32;53;54;44;55;58;59;62;68
Linfopenia	46;50;33;34;32;53;54;58;59;60;61
Eosinopenia	46;50;33;34;32;53;54;58;59;61
Neutrofilia madura	46;50;34;53;54;55;58;60;61
Hiperglicemia	46;33;52;31;40;32;53;58;61
↓Ureia sérica (BUN)	46;33;32;44;55;58;62
Proteinúria	46;34;53;54;58;61
Bacteriúria	34;32;53;44;61;62
Monocitose	46;50;34;53;54;55
↑Triglicéridos no sangue	46;50;32;58;61;63
↑Aspartato aminotransferase (AST)	33;52;40;55;61
Leucocitose	46;50;54;55
Trombocitose	46;32;55;60
Eritrocitose	32;53;58;61
↓Tiroxina Total (T4 Total)	32;33;51;61
Hipercortisolemia	31;55;57;61
↑Ácidos biliares	34;50;33
Glicosúria	46;32;53
↑Hemoglobina	52;55
Normocalcemia	32;55
Hipocalémia	55;61
↑Creatinina quinase (CK)	32;55
↑Gamma Glutamil Tranferase (GGT)	55;59
Hipercalcemia	31
Fósforo sérico dentro dos valores de referência	32
↓Creatinina sérica (CRE)	32
↑Lipase	55
Alcalose metabólica	55
Alcalose respiratória	55
↑Desoxicorticosterona (>2.81nmol/L)	55
↓Renina sérica	55
↑Aldosterona sérica	57
↓Aldosterona sérica	55
↑hormonas sexuais no sangue	57
Hipernatremia	61
↓Triiodotironina (T3)	61
pH da urina neutro (=7)	55
↑Leucócitos na urina (piúria)	55
Hematúria	55

Tabela nº 11 – Referências bibliográficas contabilizadas no Gráfico nº 30

Achados laboratoriais em gatos com hiperadrenocorticismo	Referências bibliográficas
hiperglicemia	48;51;70;71;72;73
hipercolesterolemia	48;51;69;70;71;72
↑fosfatase alcalina (ALP)(se diabetes)	48;51;71;73
↑alanina transaminase (ALT)	70;71;72;73
↓ureia sérica (BUN)	48;51;71;72
linfopenia	48;70;73
↑hormonas sexuais no sangue	57;71;72
↑aldosterona sérica	57;71;72
eosinopenia	48
leucocitose	48
↓tiroxina (T4)	51
hipercortisolemia	57
↑aspartato aminotransferase (AST)	73
urina diluída (densidade urinária <1.020)	48
glicosúria	70
bacteriúria	70

Bibliografía

1. Peterson, M. E. (2007) Hipertiroidismo. in *Manual Merck de Veterinaria* ed. Gispert, C., 6ª Ed., Editorial Océano, Barcelona, España. pp 454-455
2. Mooney, C. T., & Peterson, M. E. (2004) Feline hyperthyroidism. in *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* eds. Mooney, C. T., & Peterson, M. E., 3rd Ed., British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley, Gloucester, UK. pp 95-109
3. Nelson, R. W. (2009) Hyperthyroidism in Cats. in *Small Animal Internal Medicine* eds. Nelson, R. W., & Couto, C. G., 4th Ed., Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, USA. pp 745-758
4. Mardell, E. (2013) Diagnosis and management of feline hyperthyroidism. In *Practice* **35**, 162-170
5. Johnson, C. A. (2009) Pyometra. in *Small Animal Internal Medicine* eds. Nelson, R. W., & Couto, C. G., 4th Ed., Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, USA. pp 921-925
6. Memon, M. A. (2007) Piómetra. in *Manual Merck de Veterinaria* ed. Gispert, C., 6ª Ed., Editorial Océano, Barcelona, España. pp 133-1134
7. Kustritz, M. V. R. (2004) Cystic Endometrial Hyperplasia and Pyometra. in *Textbook of Veterinary Internal Medicine* eds. Ettinger, S. J., & Feldman, E. C., 6th Ed., Elsevier Health Sciences, USA. pp 1676-1680
8. Vail, D. M. (2009) Linfoma Felino y Leucemia. in *Withrow & MacEwen's Oncología Clínica de Pequeños Animales* eds. Withrow, S. J., & Vail, D. M., 4ª Ed., Multimédica Ediciones Veterinarias, Barcelona, España. pp 717-732
9. Couto, C. G. (2009) Lymphoma in the Cat and Dog. in *Small Animal Internal Medicine* eds. Nelson, R. W., & Couto, C. G., 4th Ed., Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, USA. pp 1174-1185
10. DeClue, A. E., & Cohn, L. A. (2007) Acute respiratory distress syndrome in dogs and cats: a review of clinical findings and pathophysiology. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* **17**, 340-347
11. King, L. G., & Waddell, L. S. (2002) Acute Respiratory Distress Syndrome. in *The Veterinary ICU Book* eds. Wingfield, W. E., & Raffe, M. R., Teton NewMedia, Jackson, Wyoming, USA. pp 582-589
12. Hawkins, E. C. (2009) Clinical Manifestations of the Pleural Cavity and Mediastinal Disease. in *Small Animal Internal Medicine* eds. Nelson, R. W., & Couto, C. G., 4th Ed., Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, USA. pp 320-321
13. Kelmer, E., Love, L. C., DeClue, A. E., Cohn, L. A., Bruchim, Y., Klainbart, S., Sura, P. A., & Merbl, Y. (2012) Successful treatment of acute respiratory distress syndrome in 2 dogs. *Canadian Veterinary Journal* **53**, 167-173
14. Scott, D. W., Miller, W. H. J., & Griffin, C. E. (2001) Otitis Externa. in *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology* eds. Scott, D. W., Miller, W. H. J., & Griffin, C. E., 6th Ed., W.B. Saunders, Pennsylvania, USA. pp 1204-1231
15. White, P. D. (2007) Otitis Externa. in *Manual Merck de Veterinaria* ed. Gispert, C., 6ª Ed., Editorial Océano, Barcelona, España. pp 410-414
16. Liptak, J. M., & Forrest, L. J. (2009) Sarcomas de Tejidos Blandos. in *Withrow & MacEwen's Oncología Clínica de pequeños animales* eds. Withrow, S. J., & Vail, D. M., 4 Ed., Multimédica Ediciones Veterinarias, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España. pp 427-428; 434-438

17. Villalobos, A. (2007) Tumores de la Piel y Tejidos Blandos. in *Manual Merck de Veterinaria* ed. Gispert, C., 6ª Ed., Editorial Océano, Barcelona, España. pp 768-769
18. Couto, C. G. (2009) Selected Neoplasms in Dogs and Cats. in *Small Animal Internal Medicine* eds. Nelson, R. W., & Couto, C. G., 4th Ed., Mosby Elsevier, St.Louis, Missouri, USA. pp 1203-1204
19. Marcos, R., Santos, M., Pissarra, H., & Peleteiro, M. d. C. (2011) Pele, seus Anexos e Tecido Subcutâneo. in *Atlas de Citologia Veterinária* eds. Peleteiro, M. d. C., Marcos, R., Santos, M., Correia, J., Pissarra, H., & Carvalho, T., LIDEL - edições técnicas, lda, Lisboa, Portugal. pp 83
20. Harkin, K. R. (2007) Leptospirosis. in *Manual Merck de Veterinaria* ed. Gispert, C., 6ª Ed., Editorial Océano, Barcelona, España. pp 513-514;516-517
21. Hartmann, K., & Greene, C. E. (2004) Leptospirosis. in *Textbook of Veterinary Internal Medicine* eds. Ettinger, S. J., & Feldman, E. C.), 6th Ed., Elsevier Health Sciences, USA. pp 616-619
22. Lappin, M. R. (2009) Leptospirosis. in *Small Animal Internal Medicine* eds. Nelson, R. W., & Couto, C. G., 4th Ed., Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, USA. pp 1315-1317
23. DeBowes, L. J. (2005) Disorders of the oral cavity. in *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology* eds. Hall, E. J., Simpson, J. W., & Williams, D. A., 2nd Ed., British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley, Gloucester, UK. pp 126-128
24. Colmery III, B. H. (2007) Odontología. in *Manual Merck de Veterinaria* ed. Gispert, C., 6ª Ed., Editorial Océano, Barcelona, España. pp 143
25. DuPont, G. A. (2007) Enfermedades de la Boca en Pequeños Animales. in *Manual Merck de Veterinaria* ed. Gispert, C., 6ª Ed., Editorial Océano, Barcelona, España. pp 302-303
26. Willard, M. D. (2009) Disorders of the Oral Cavity, Pharynx, and Esophagus. in *Small Animal Internal Medicine* eds. Nelson, R. W., & Couto, C. G., 4th Ed., Mosby Elsevier, St.Louis, Missouri, USA. pp 417-418
27. Scott, D. W., Miller, W. H. J., & Griffin, C. E. (2001) Fungal Skin Diseases. in *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology* eds. Scott, D. W., Miller, W. H. J., & Griffin, C. E.), 6th Ed., W.B. Saunders, Pennsylvania, USA. pp 339-361
28. Foil, C. S. (2007) Dermatofitosis (Tiña). in *Manual Merck de Veterinaria* ed. Gispert, C., 6ª Ed., Editorial Océano, Barcelona, España. pp 693-695
29. Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Pennisi, M. G., Addie, D., Sándor, B., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Hartmann, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Möstl, K., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U., & Horzinek, M. C. (2013) Dermatophytosis in Cats - ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **15**, 598-604
30. Scott, D. W., Miller, W. H. J., & Griffin, C. E. (2001) Diagnostic Methods. in *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology* eds. Scott, D. W., Miller, W. H. J., & Griffin, C. E.), 6th Ed., W.B. Saunders, Pennsylvania,USA. pp 123-124
31. Andronie, V., Ghita, C., Andronie, I., Zamfirescu, S., Rizea, C., & Stoian, T. (2009) Clinical and biochemical aspects in hyperadrenocorticism in dogs. *Bulletin UASVM* **66**, 14-18
32. Herrtage, M. E. (2011) Diagnosing canine hyperadrenocorticism. in *36th World Small Animal Veterinary Congress*, Jeju, Korea), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org

33. Kooistra, H. S. (2006) The diagnostic approach of hypercortisolism in dogs and cats. in *World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA*), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
34. Parry, N. M. (2012) Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Companion Animal* **17**, 1-4
35. Greco, D. S. (2007) Hipófisis. in *Manual Merck de Veterinaria* ed. Gispert, C., Sexta Ed., Editorial Océano, Barcelona, España. pp 440-443
36. Nelson, R. W. (2009) Disorders of the Adrenal Gland. in *Small Animal Internal Medicine* eds. Nelson, R. W., & Couto, C. G., 4th Ed., Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, USA. pp 810-836
37. Herrtage, M. E. (2004) Canine hyperadrenocorticism. in *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* eds. Mooney, C. T., & Peterson, M. E.), 3rd Ed., British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley, Gloucester. pp 150-170
38. Peterson, M. E. (2004) Feline hyperadrenocorticism. in *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* eds. Mooney, C. T., & Peterson, M. E., 3rd Ed., British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley, Gloucester. pp 205-211
39. Daminet, S. (2006) Current treatment options of canine hyperadrenocorticism. in *World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA*), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
40. Boghian, V., & Solcan, G. (2008) Clinical and paraclinical aspects in Cushing syndrome (hyperadrenocorticism) in dogs. in *Lucrări Stiintifice Medicină Veterinară*, Timisoara), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
41. Alenza, D. P. (2011) How I treat...pituitary hyperadrenocorticism. in *Southern European Veterinary Conference*, Barcelona, Spain), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
42. Castillo, V. A., & Gallelli, M. F. (2010) Corticotroph adenoma in the dog: pathogenesis and new therapeutic possibilities. *Research in veterinary science* **88**, 26-32
43. Galac, S., Reusch, C. E., Kooistra, H. S., & Rijnberk, A. (2010) Adrenals. in *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats - An Illustrated Text* eds. Kooistra, H. S., & Rijnberk, A., 2nd Ed., Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Hannover. pp 98
44. Feldman, E. C. (2009) Diagnosis of hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome) in dogs... which tests are best? in *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*, Rimini, Italy), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
45. Bruyette, D. (2007) Glándulas Adrenales. in *Manual Merck de Veterinaria* ed. Gispert, C., Sexta Ed., Editorial Océano, Barcelona, España. pp 423-425
46. Scarampella, F. (2011) Endocrine alopecia in dogs. *Veterinary Focus* **21**, 40-46
47. Brown, C. G., & Graves, T. K. (2007) Hyperadrenocorticism: treating dogs. *CompendiumVet.com*
48. Neiger, R. (2005) Feline hyperadrenocorticism. in *50° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC*, Rimini, Italia), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
49. Keith, A. M. M., Bruyette, D., & Stanley, S. (2013) Trilostane Therapy for Treatment of Spontaneous Hyperadrenocorticism in Cats: 15 Cases (2004-2012). *J Vet Intern Med* **27**, 1471-1477

50. Mooney, C. T. (2008) How to interpret tests for canine hyperadrenocorticism. in *33rd World Small Animal Veterinary Congress*, Dublin, Ireland), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
51. Kooistra, H. S. (2011) Diagnosis of hypercortisolism in dogs and cats. in *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*, Rimini, Italy), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
52. Lien, Y.-H., & Huang, H.-P. (2009) Glycosilated hemoglobin concentrations in dogs with hyperadrenocorticism and/or diabetes mellitus compared to clinically healthy dogs. *JVCS* **2**, 37-41
53. Neiger, R. (2005) Diagnosis and therapy of hyperadrenocorticism in the dog. in *50^o Congresso Nazionale Multisala SCIVAC*, Rimini, Italia), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
54. Behrend, E. N. (2005) Diagnosis of canine hyperadrenocorticism: case-based approach. in *North American Veterinary Conference*, Orlando, Florida), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
55. Davies, D. R., Foster, S. F., Hopper, B. J., Staudte, K. L., O'Hara, A. J., & Irwin, P. J. (2008) Hypokalaemic paresis, hypertension, alkalosis and adrenal-dependent hyperadrenocorticism in a dog. *Australian veterinary journal* **86**, 139-146
56. Giacom, M. S., & Jericó, M. M. (2009) Aspects of medical veterinarian perception about incidence and clinical characteristics of hyperadrenocorticism in dogs - 214. in *34th World Small Animal Veterinary Congress*, São Paulo, Brazil), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
57. Scott-Moncrieff, J. C. (2007) Medical treatment of hyperadrenocorticism: what's new? in *North American Veterinary Conference*, Orlando, Florida
58. Alenza, D. P. (2011) Hyperadrenocorticism: are we over-diagnosing it? in *Southern European Veterinary Conference*, Barcelona, Spain), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
59. Fracassi, F. (2008) Macroadenoma ipofisario ACTH-secernente e feocromocitoma maligno in un cane. in *International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians*, Rimini, Italy), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
60. Laus, J. L., dos Santos, C., Talieri, I. C., Oriá, A. P., & Bechara, G. H. (2002) Combined corneal lipid and calcium degeneration in a dog with hyperadrenocorticism: a case report. *Veterinary Ophthalmology* **5**, 61-64
61. Michael, S. (2008) Canine hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). in *Latin American Veterinary Conference*, Lima, Perú), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
62. Feldman, E. C. (2006) Diagnosis of hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome) in dogs - which tests are best? in *The 30th Annual Royal Canin/OSU Symposium*), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
63. Braddock, J. A. (2003) Diagnosis of hyperadrenocorticism in the dog. *Australian veterinary journal* **81**, 25-27
64. Hoffmann, K. L. (2003) Ultrasonographical examination in canine hyperadrenocorticism. *Australian veterinary journal* **81**, 27-30
65. Culvenor, J. (2003) Surgery in the treatment of canine hyperadrenocorticism. *Australian veterinary journal* **81**, 34-35
66. Schermerhorn, T. (2008) Troubleshooting persistent hyperglycemia in treated diabetics. in *WSAVA/FECAVA World Small Animal Congress*), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org

67. Monnet, E. (2013) Pheochromocytoma: surgery. in *European College of Veterinary Surgeons Annual Scientific Meeting*, Rome, Italy), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
68. Long, S. (2006) Neoplasia of the nervous system. in *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment* ed. Vite, C. H., International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
69. Arnaldi, G., Cardinaletti, M., Trementino, L., Tirabassi, G., and Boscaro, M. (2009) Pituitary-directed medical treatment of Cushing's disease. *Expert Reviews Endocrinology Metabolism* **4**, 263-272
70. August, J. R. Feline adrenal diseases. University, T. A. M.
71. Scott-Moncrieff, J. C. (2010) Insulin resistance in cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* **40**, 241-257
72. Scott-Moncrieff, J. C. (2009) Insulin resistant diabetes mellitus: is it Cushing's or acromegaly? in *Southern European Veterinary Conference*, Barcelona, Spain), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
73. Sparkes, A. (2009) Recognise HAC in cats. *BSAVA Companion* 10-13
74. Bertolini, G., Borsetto, A., Furlanello, T., & Caldin, M. (2007) MDCT attenuation values of the liver in canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism. in *European Association of Veterinary Diagnostic Imaging Annual Meeting* Porto Carras, Chalkidiki, Greece), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
75. Pissarra, H. (2011) Glândulas Endócrinas. in *Atlas de Citologia Veterinária* eds. Peleteiro, M. d. C., Marcos, R., Santos, M., Correia, J., Pissarra, H., & Carvalho, T., Lidel - edições técnicas, lda., Lisboa. pp 282-285
76. Kooistra, H. S., & Rijnberk, A. D. (2010) Algorithms. in *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats - An Illustrated Text* eds. Kooistra, H. S., & Rijnberk, A. D., 2nd Ed., Schlütersche Verlagsgesellschaft mb H&Co. KG, Hannover. pp 323-327
77. Nelson, R. W. (2006) Diagnostic testing for Addison's and Cushing's disease. in *North American Veterinary Conference*, Orlando, Florida), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
78. Schoeman, J. P., Evans, H. J., Childs, D., & Herrtage, M. E. (2000) Cortisol response to two different doses of intravenous synthetic ACTH (tetracosactrin) in overweight cats. *Journal of Small Animal Practice* **41**, 552-557
79. Church, D. B. (2008) How I treat pituitary dependant hyperadrenocorticism. in *33rd World Small Animal Veterinary Congress*, Dublin, Ireland), Acedido em: 14/01/2014, em:www.ivis.org
80. Taylor, S. M. (2009) Loss of Vision and Pupillary Abnormalities. in *Small Animal Internal Medicine* eds. Nelson, R. W., & Couto, C. G., Mosby Elsevier, St.Louis, Missouri. pp 1028-1034
81. Syme, H. M. (2007) Polyuria and polydipsia. in *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* eds. Elliott, J., & Grauer, G. F., 2nd Ed., British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley, Gloucester, England. pp 9-25
82. Watson, A. D. J., & Lefebvre, H. (2010) Using urine specific gravity. Novartis Animal Health Inc., Acedido em: 02/09/2014, em:www.iris-kidney.com
83. Lefebvre, H., & Watson, A. D. J. (2010) Interpreting blood creatinine concentration in dogs. Novartis Animal Health Inc., Acedido em: 02/09/2014, em:www.iris-kidney.com

84. Grauer, G. F. (2013) Measurement and interpretation of proteinuria and albuminuria. Novartis Animal Health Inc., Acedido em:02/09/2014, em:www.iris-kidney.com
85. Pontes, K. C. S., Viana, J. A., Duarte, T. S. (2006) Etiopatogenia da uveíte associada a doenças infecciosas em pequenos animais. *Revista Ceres* **53**, 618-626
86. Helene, R., & Lefebvre, H. D. (2013) Glomerular filtration rate in dogs and cats. Novartis Animal Health Inc., Acedido em: 02/09/2014, em: www.iris-kidney.com