

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

**HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA SECUNDÁRIA A
ENDOCRINOPATIAS EM CÃES E GATOS**

PORTO ALEGRE

2016/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

**HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA SECUNDÁRIA A
ENDOCRINOPATIAS EM CÃES E GATOS**

Autor: Leticia Machado

**Monografia apresentada à Faculdade
de Veterinária como requisito parcial
para obtenção da graduação em
Medicina Veterinária.**

Orientador: Alan Gomes Pöppl

Co-orientador: Stella de Faria Valle

PORTO ALEGRE

2016/1

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar o meu agradecimento sempre será a minha família, meus pais e meu irmão, que sempre estiveram ao meu lado incentivando, aconselhando, “puxando a orelha” e torcendo por mim a cada novo desafio que me propus a conquistar. Nós sabemos da nossa história e de quantas batalhas precisamos enfrentar para conquistar tudo o que temos hoje. Sem vocês eu não chegaria até aqui e agradeço imensamente por ter essa família maravilhosa, parceira para todas as horas. Muito obrigada por cada minuto ao meu lado! Amo vocês mais do que tudo, sempre e pra sempre!

Ao Ricardo, com quem divido o teto, agradeço por ser meu grande incentivador ao longo dessa jornada. Tua parceria e apoio nas longas tardes, noites e madrugadas de estudo tornaram as coisas mais fáceis. Obrigada por me instigar a sempre buscar novos desafios, por me socorrer nas horas difíceis e por estar ao meu lado nas comemorações. Te amo e ainda vou ter que viver muitas vidas contigo para retribuir tudo o que tu já fez por mim! Obrigada!

Ao meu orientador, Alan Gomes Pöpl, agradeço não só por ter me ajudado na confecção deste trabalho, mas também por ter aberto portas ao longo do meu ainda curto caminho no mundo da endocrinologia. Com as tuas explicações minuciosas consegui aprender endocrinologia e me apaixonei por ela. Espero ser merecedora de dividir o título de “Endocrinologista” contigo daqui a alguns anos. Obrigada, mestre!

A minha querida co-orientadora, a quem carinhosamente apelidei de “minha mãe acadêmica”, agradeço por ter tido o apoio na confecção deste trabalho e pelos 4 anos em que estive sob os teus ensinamentos, puxões de orelha, discussões de caso e “conversa fiada” no LACVet. Obrigada!

A minha querida Juju (Juliana Matheus) agradeço pela amizade e pelos ensinamentos. Contigo aprendi não só sobre patologia clínica, mas também sobre garra, superação, empenho, dedicação, humildade. Te admiro demais e tu sabe disso! Obrigada por ser exatamente quem tu és como pessoa e profissional!

A querida Naila agradeço por me passar pacientemente seu conhecimento em clínica e patologia clínica e pela companhia sempre agradável durante a rotina do LACVet. Te desejo realização e sucesso em tudo que te propuzeres a fazer, tu merece!

A toda equipe LACVet, que foi mudando ao longo dos 4 anos em que estive lá, muito obrigada por me aturar durante mais da metade da minha faculdade! Aprendi muito e me diverti muito com vocês! Obrigada por tudo! Queridos Nilson Júnior da Silva Nuñez, Lilian Heck, Karine Marchioro Leal e Marina Toso, meus “veteranos” no LACVet, a companhia de vocês foi demais durante o estágio, entre risadas e histórias trabalhamos sem deixar a competência de lado! Sempre guardarei boas lembranças de vocês.

Aos grandes amigos que fiz ao longo dos 6 anos de faculdade agradeço pela parceria e pela companhia. Essa caminhada foi muito mais fácil e colorida ao lado de vocês! Em especial, um agradecimento a Thaís Santin, Daiane Paiva, Ana Niederauer, Natália Serafini, Victória Rosa e Silvana Rauber, com quem, desde os primeiros semestres, dividi histórias, alegrias, tristezas, superações... Espero sempre ter vocês por perto, minhas amigas lindas!

RESUMO

Como consequência da evolução da medicina veterinária em termos diagnósticos e terapêuticos e do aumento de cuidados por parte dos proprietários, tem-se observado um aumento significativo na expectativa de vida dos animais de companhia. Com isso, as doenças associadas ao envelhecimento também tornaram-se mais frequentes na rotina do clínico de pequenos animais. Dentre elas estão as doenças de fundo endocrinometabólico, que representam menos de 10% do volume total de uma rotina clínica, e são conhecidas por afetar diversos sistemas do organismo. Um dos achados mais importantes durante o atendimento de pacientes endocrinopatas é a hipertensão arterial sistêmica, definida como um aumento dos valores de pressão arterial sistólica, diastólica ou ambas além dos limites de referência. A principal e mais preocupante consequência de um aumento persistente nos valores de pressão arterial (PA) são as lesões em órgãos-alvo, como coração, rins, olhos e encéfalo, que costumam ocorrer quando os valores de pressão ultrapassam 160-180 mmHg. Entre as doenças endócrinas que cursam com hipertensão arterial sistêmica pode-se citar o Diabetes mellitus, hipertireoidismo, hiperadrenocorticismo, hiperaldosteronismo, feocromocitoma e obesidade. Neste sentido, estas doenças serão abordadas neste trabalho com o intuito de pontuar os aspectos importantes da patogenia da hipertensão em cada uma delas, bem como o tratamento e controle da hipertensão e da doença endócrina, sendo o controle da causa de base, a chave para o controle da hipertensão arterial sistêmica.

ABSTRACT

We have seen a significant increase in life expectancy of pets caused by the evolution of veterinary medicine in diagnostic and therapeutic methods, and increasing care by the owners. As a consequence, the diseases associated with aging also have become more frequent in the small animals clinical routine. Among them are the endocrine diseases, which represent less than 10% of the total volume of a clinical routine, and are known to affect many body systems. One of the most important findings during the treatment of endocrine patients is systemic hypertension, defined as an increase in systolic blood pressure, diastolic blood pressure or both beyond the reference limits. The main and most worrying consequence of a persistent increase in blood pressure (BP) are the lesions in target organs such as the heart, kidneys, eyes and brain, which often occur when the pressure values exceeding 160-180 mmHg. Some of the endocrine diseases which run with concomitant hypertension are diabetes mellitus, hyperthyroidism, hyperadrenocorticism, hyperaldosteronism, pheochromocytoma and obesity. Therefore, these endocrine diseases will be discussed in this paper in order to highlight the important aspects of the pathogenesis of hypertension in each disease, as well as the treatment and control of hypertension, and the control of underlying cause, which is the key to hypertension control.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	10
3	AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL.....	12
3.1	Método Direto.....	12
3.2	Métodos Indiretos.....	13
3.2.1	Doppler.....	14
3.2.2	Oscilometria Convencional.....	14
3.2.3	Oscilometria de Alta Definição.....	15
4	ENDOCRINOPATIAS ASSOCIADAS A HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA.....	15
4.1	Diabetes Mellitus.....	15
4.1.1	Patogenia e Sinais Clínicos.....	16
4.1.2	Diagnóstico e Tratamento.....	17
4.1.3	Hipertensão Secundária Ao Diabetes Mellitus.....	19
4.2	Hipertireoidismo Felino.....	19
4.2.1	Patogenia e Sinais Clínicos.....	21
4.2.2	Diagnóstico e Tratamento.....	22
4.2.3	Hipertensão Secundária Ao Hipertireoidismo.....	25
4.3	Hiperaldosteronismo.....	26
4.3.1	Patogenia e Sinais Clínicos.....	27
4.3.2	Diagnóstico e Tratamento.....	27
4.3.3	Hipertensão Secundária Ao Hiperaldosteronismo.....	28
4.4	Hiperadrenocorticismos.....	29
4.4.1	Patogenia e Sinais Clínicos.....	30
4.4.2	Diagnóstico e Tratamento.....	31
4.4.3	Hipertensão Secundária Ao Hiperadrenocorticismos.....	33
4.5	Feocromocitoma.....	34
4.5.1	Patogenia e Sinais Clínicos.....	35
4.5.2	Diagnóstico e Tratamento.....	35
4.5.3	Hipertensão Secundária Ao Feocromocitoma.....	37
4.6	Obesidade.....	38
4.6.1	Patogenia e Sinais Clínicos.....	40
4.6.2	Diagnóstico e Tratamento.....	41

4.6.3	Hipertensão Secundária A Obesidade.....	43
5	TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERTENSÃO.....	44
6	CONCLUSÃO.....	47
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

1. INTRODUÇÃO

Como consequência da crescente evolução da medicina veterinária em termos diagnósticos e terapêuticos e do aumento de cuidados por parte dos proprietários, tem-se observado um aumento significativo na expectativa de vida dos animais de companhia (NELSON *et al.*, 2001). Com isso, as doenças associadas ao envelhecimento também tornaram-se mais frequentes na rotina do clínico de pequenos animais. Dentre elas estão as doenças de fundo endócrino-metabólico, que representam cerca de menos de 10% do volume total de uma rotina clínica (SCHNABEL *et al.*, 2006), afetando pacientes caninos com idade média de $9,11 \pm 3,43$ anos e pacientes felinos com idade média de $10,97 \pm 4,29$ anos (PÖPPL *et al.*, 2016). Os distúrbios endócrinos em cães e gatos podem ser divididos em categorias de acordo com a sua causa: produção hormonal deficiente, produção hormonal em excesso, síntese hormonal defeituosa, resistência à ação hormonal, anormalidades no transporte hormonal e, por fim, anormalidades estruturais nas glândulas endócrinas sem prejuízo a sua função (RIJNBERK, 2010).

Um importante achado durante o atendimento de pacientes endocrinopatas é a hipertensão arterial sistêmica (HAS), definida como um aumento dos valores de pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) ou ambas além dos limites de referência (BROWN *et al.*, 2007). Na medicina humana, a HAS é considerada o principal problema médico e de saúde pública, principalmente em relação a diabetes mellitus (DM) e doença renal crônica (DRC) (PEREIRA, 2005). Em cães e gatos, a importância da hipertensão passou a ser reconhecida há aproximadamente 15 a 20 anos (REUSCH, 2010) e diretrizes similares àquelas elaboradas para humanos passaram a ser desenvolvidas, sendo publicadas na forma de Declaração de Consenso do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna (BROWN *et al.*, 2007). No entanto, em animais o diagnóstico de HAS deve ser feito com cautela, pois a pressão arterial (PA) pode sofrer alteração significativa com a manipulação do paciente no ambulatório, excitação, exercício, administração de medicamentos e temperatura do ambiente. Dessa forma, é necessário evitar o estresse do paciente durante a mensuração da PA, bem como estar atento aos dados da anamnese e exame físico do paciente (ABBOTT, 2006).

Em cães e gatos, a hipertensão primária ou idiopática é rara, sendo a hipertensão secundária, que ocorre quando a elevação da pressão arterial é decorrente de uma causa de base identificável, a mais prevalente e subclassificada principalmente em hipertensão de causa renal ou de causa endócrina (REUSCH, 2010). Neste contexto, o objetivo

deste trabalho é descrever as endocrinopatias que cursam com HAS, abordando a patogênese da hipertensão em cada doença, bem como os métodos de aferição de pressão arterial e as opções de tratamento para a hipertensão e para as endocrinopatias, visto que o tratamento da doença de base é o pilar do tratamento e/ou controle da hipertensão arterial sistêmica em cães e gatos.

2. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A PA, cujos valores são expressos em milímetros de mercúrio (mmHg), é definida como a força exercida pelo sangue contra a parede arterial e é retratada como PA sistólica (PAS), PA diastólica (PAD) e PA média (PAM) (CORTADELLAS, 2012). A PA resulta de interações entre coração, rins e sistema nervoso autônomo (SNA) (CORTADELLAS, 2012), sendo o produto do débito cardíaco (DC) e da resistência vascular periférica (RVP) ($PA = DC \times RVP$). O DC corresponde ao volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo (VE) na artéria aorta, em um minuto, sendo influenciado pela pré-carga, pós-carga e pelo inotropismo (HAMLIN, 2006); em outras palavras, o DC é o resultado do produto entre o volume de ejeção sistólica e a frequência cardíaca (CORTADELLAS, 2012). Assim sendo, qualquer condição que altere um dos parâmetros supracitados pode alterar a PA (HENIK, 2008).

A principal e mais preocupante consequência de um aumento persistente nos valores de PA são as lesões em órgãos-alvo como coração, rins, olhos e encéfalo (ABBOTT, 2006), por isso, é extremamente importante que a PA seja mantida dentro de valores considerados normais; além disso, essa manutenção garante adequada perfusão sanguínea aos órgãos e tecidos (SILVA, 2011). Em animais de companhia, a PAS é classificada em quatro categorias, levando-se em consideração o risco de dano tecidual (Tabela 1) (BROWN *et al.*, 2007), sendo que há risco progressivo conforme a PAS aumenta (REUSCH, 2010).

Os efeitos adversos mais comuns, que incluem retinopatia hipertensiva, hemorragia intra-ocular e encefalopatia hipertensiva, são observados quando a PAS é superior a 180 mmHg, e ocorrem principalmente quando o aumento de pressão se dá de forma aguda (BROWN, 2005). Danos em órgãos, especialmente aqueles com envolvimento renal, tem sido relatados com valores de PAS inferiores a 180 mmHg e, embora o limiar para lesão tecidual ainda não esteja bem elucidado, assume-se ser aproximadamente 160 mmHg em gatos e na maioria das raças de cães (BROWN, 2005).

Tabela 1 - Classificação PAS em cães e gatos de acordo com o risco futuro de dano a órgãos-alvo de acordo com a Declaração de Consenso do Colégio Americano de Medicina Veterinária Interna.

Categoria de Risco	Pressão arterial sistólica (mmHg)	Pressão arterial diastólica (mmHg)	Risco de dano a órgão-alvo
I	< 150	< 95	Mínimo
II	150 – 159	95 – 99	Leve
III	160 – 179	100 – 119	Moderado
IV	≥180	> 120	Severo

Adaptado de BROWN et al., 2007, p. 548.

A PA é controlada por mecanismos de ação rápida e ação lenta, que de certa forma são inter-relacionados (BRANDÃO *et al.*, 2012). Os mecanismos de ação rápida são essencialmente de controle neural e alteram os batimentos cardíacos e as variações da PA de forma imediata. Por outro lado, os mecanismos de ação lenta são majoritariamente neuro-humorais e estão relacionados com a manutenção da PA a longo prazo (BRANDÃO *et al.*, 2012). O reflexo barorreceptor é o mecanismo nervoso mais conhecido de controle da PA e é desencadeado por receptores de estiramento (barorreceptores), situados em pontos específicos das paredes de grandes artérias sistêmicas (HALL, 2011) entre as camadas adventícias e médias do arco aórtico e seios carotídeos (BRANDÃO *et al.*, 2012). O aumento da PA estira os barorreceptores, que transmitem sinais ao SNC, ao passo que sinais de feedback são enviados de volta pelo SNA para a circulação, reduzindo a PA até seu valor normal (HALL, 2011).

Os rins também têm um papel importante no controle da pressão arterial pois respondem a uma série de compostos vasoativos que compõem sistemas complexos, como o das prostaglandinas, o sistema L-arginina/óxido nítrico, o sistema caliceína-cinina, entre outros. Dentre todos esses, o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) é atualmente considerado por muitos pesquisadores como o mais importante (ZATZ, 2012).

Na circulação, a renina, uma enzima proteolítica altamente específica, é capaz de converter o angiotensinogênio de origem hepática em angiotensina I, um decapeptídeo que, por sua vez, é convertida em angiotensina II, um octapeptídeo, pela enzima conversora de angiotensina (ECA) (ZAMAN, 2002). Em situações de depleção do volume extracelular, a angiotensina II reduz a excreção renal de sódio e água, alterando a hemodinâmica renal, e estimula a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal

(HUNYADY, 2006). A aldosterona, por sua vez, determina ao rim a reabsorção de quantidades elevadas de sódio, através de ação direta no túbulo distal e túbulos coletores (ZATZ, 2012). Os receptores da aldosterona se encontram em vários tecidos além dos renais e uma das suas funções é amplificar as ações da angiotensina II (BRANDÃO *et al.*, 2012). Desta forma, a angiotensina II regula a pressão arterial de forma direta ao aumentar a resistência vascular periférica e de forma indireta ao aumentar o volume sistólico e, portanto, o débito cardíaco (HUNYADY, 2006).

Em cães e gatos, a HAS secundária possui uma prevalência de aproximadamente 80% e ocorre quando o paciente apresenta valores elevados de PA devido à doenças pré-existentes, ou ainda devido a uso de fármacos como glicocorticoides, eritropoietina e anti-inflamatórios (BROWN *et al.*, 2007). Enfermidades como diabetes mellitus, hipertireoidismo, hiperadrenocorticism, hiperaldosteronismo, feocromocitoma e obesidade podem cursar na sua patogênese com o desenvolvimento da HAS (ACIERNO, 2004; ABBOTT, 2006).

3. AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A PA pode ser aferida de forma direta, através da cateterização de uma artéria periférica, ou indireta, através de técnicas não invasivas (BROWN *et al.*, 2007; REUSCH, 2010). Embora o método direto seja considerado o “padrão-ouro” (SANSOM, 2004; CANEY, 2007; REUSCH, 2010), as técnicas não invasivas são mais adequadas para a prática clínica (BROWN *et al.*, 2007; REUSCH, 2010).

3.1 Método Direto

Por causar desconforto ao animal, bem como implicar dificuldade na execução, a utilização deste método não é comum na rotina clínica (REUSCH, 2010). No entanto, a contínua monitorização da PAS, PAD e PAM, e a confiabilidade dos seus valores representam as grandes vantagens do uso desse método, tornando-o usual em cirurgias e medicina intensiva (ERHARDT, 2003). Para a execução desta técnica utiliza-se um cateter acoplado a um sensor eletrônico de pressão. O cateter é inserido na artéria metatarsica dorsal, na artéria auricular central (ERHARDT, 2003) ou na artéria femoral (ERHARDT, 2003; STEPIEN, 2010). Minutos antes da introdução do cateter realiza-se anestesia local com cloridrato de lidocaína a 2%, sendo necessária, também, a adoção de

cuidados para evitar a formação de hematoma no local de introdução cateter (HENIK, 2008).

3.2 Métodos Indiretos

Na Declaração de Consenso do ACVIM, reconheceu-se formalmente o Doppler, a Oscilometria Convencional e a Oscilometria de Alta Definição como os três métodos mais confiáveis recomendados para aferição da PA em Medicina Veterinária (BROWN *et al.*, 2007). Em estudos comparativos entre os métodos direto e indireto concluiu-se que tanto o Doppler como a Oscilometria subestimam os valores de PA em relação aos valores obtidos pelo método direto (BROWN *et al.*, 2007). No entanto, a aferição indireta possui a vantagem de ser de mais fácil execução e de poder ser realizada em animais conscientes (BROWN *et al.*, 2007; CANEY, 2007; SANAN, 2007). Muitos dispositivos, de diversas marcas, estão sendo validados para a aferição de PA de maneira indireta em medicina veterinária (Tabela 2.) e fornecem resultados confiáveis (BROWN *et al.*, 2007).

Tabela 2 - Exemplos de dispositivos utilizados para aferição indireta da PA em cães e gatos.

Modelo	Fabricante	Tipo de Aparelho
Cardell Model 940 1 , 2, 3	Sharn Veterinary Inc.	Oscilometria
Dinamap Model 8300	Não disponível	Oscilometria
Jorgensen Model J5373	Jorgensen Labs	Doppler
Memoprint, Memodiagnostic	Não disponível	Oscilometria
Parks Model 811-B	Parks Medical Electronics	Doppler
Vet-Dop	Vmed Technology Inc	Doppler
MemoDiagnostic S+B	medVET	Oscilometria de Alta Definição
MDpro, MD15, MD90	Distributed through HESKA (EUA/CAN)	Oscilometria de Alta Definição

Adaptado de BROWN *et al.*, 2007, p. 543.

Tanto no Doppler como na Oscilometria faz-se uso de um manguito, que deve ser posicionado na extremidade de um dos membros ou na base da cauda, que, quando insuflado, ocluirá a artéria a que está sobreposto. O manguito é gradualmente

desinsuflado e, conseqüentemente, a artéria irá reabrir; o momento em que a artéria reabre corresponde à PAS e o momento em que a artéria está completamente aberta corresponde à PAD (ERHARDT, 2003). A definição do tamanho do manguito é de extrema importância para a obtenção de valores confiáveis, devendo ser de 30 a 40% do diâmetro do membro, nos gatos (BROWN *et al.*, 2007; STEPIEN, 2010; STEPIEN, 2011), e de 40% nos cães (BROWN *et al.*, 2007; HENIK, 2008; STEPIEN, 2010). Os valores de PA podem ser sub ou superestimados, se o manguito estiver demasiadamente largo ou demasiadamente estreito, respectivamente (STEPIEN, 2011).

3.2.1 Doppler

As aferições de PAS realizadas com o Doppler são consideradas as mais confiáveis dentro das técnicas não invasivas, sendo o “padrão-ouro” para aferição de PA não invasiva (STEPIEN, 2010). Seu funcionamento é através de ultrassons, onde a emissão e reflexão de ondas sonoras terão diferentes frequências. Neste caso, as células sanguíneas ou as paredes dos vasos terão seu movimento detectado através de uma sonda, em uma artéria superficial. A alteração de frequência dos ultrassons é transformada em sinal audível por um amplificador (COUTO, 2009; STEPIEN, 2010).

O Doppler é constituído por duas peças: um manguito acoplado a um esfigmomanômetro e uma sonda acoplada a um amplificador com um autofalante ou auscultadores. A sonda é colocada, preferencialmente, na região palmar do membro anterior (ERHARDT *et al.*, 2003; JEPSON *et al.*, 2005), sobre a artéria digital comum. (CANEY, 2007). A artéria medial caudal, na base da cauda, também pode ser o local de medição (ERHARDT *et al.*, 2003).

3.2.2 Oscilometria Convencional

Na oscilometria, o manguito é posicionado na região distal dos membros anteriores ou posteriores, entre o cotovelo e o carpo ou entre o calcanhar e o tarso, respectivamente. As artérias alvo são, no membro anterior, a artéria radial e no membro posterior a artéria safena; também é possível utilizar a base da cauda, sobre a artéria medial caudal (ERHARDT *et al.*, 2003). Neste método, é realizada uma medição de oscilações relacionadas com a onda provocada pelo pulso na parede arterial. Os sinais são detectados pelo transdutor de pressão e convertidos em valores de pressão

sanguínea. A pressão onde a oscilação é máxima corresponde à PAM, depois é utilizado um algoritmo para converter estes valores em leituras de PAS e PAD (EGNER, 2007).

A oscilometria se trata de uma técnica simples, que não é influenciada pela subjetividade dos operadores no registro da PA e nem depende destes durante a desinsuflação valvular. Além disso, fornece os valores de PAS, PAM, PAD e FC, possibilitando o seu registro (COUTO, 2009); contudo, os valores de PS são frequentemente subestimados. Contudo, alguns autores não recomendam a utilização desta técnica em gatos pois tem baixa eficiência, o que pode estar relacionado com o reduzido tamanho da artéria periférica, que não permite gerar pressão de pulso suficiente para produzir oscilações de pressão do manguito detectáveis (HENIK, 2008).

3.2.3 Oscilometria De Alta Definição

A oscilometria de alta definição permite um reconhecimento do pulso com precisão, tornando-se visível em tempo real se o aparelho for ligado ao monitor de um computador, sendo desta forma possível reconhecer artefatos e arritmias. O aparelho de oscilometria de alta definição mede as oscilações (vibrações) da parede arterial provocadas pela incidência das ondas do pulso. Um algoritmo especial é utilizado na detecção das amplitudes pré-sistólicas, sistólicas (PAS), diastólicas (PAD) e pressões arteriais médias (PAM) (EGNER, 2007). Os resultados de estudos utilizando este método de aferição são promissores, no entanto, ainda é necessário maior número de estudos em animais conscientes (BROWN *et al.*, 2007; REEZIGT, 2007).

4. ENDOCRINOPATIAS ASSOCIADAS A HIPERTENSÃO

4.1 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) é o termo usado para definir uma hiperglicemia persistente causada por uma relativa ou absoluta deficiência de insulina (RAND, 2012). Essa desordem metabólica pode ser classificada em insulínica dependente (similar à Diabetes tipo I), quando as ilhotas pancreáticas são incapazes de secretar insulina, ou não insulínica dependente (Diabetes tipo II), quando a ação da insulina nos tecidos é deficiente, combinando resistência à insulina dos tecidos periféricos e fígado, insuficiência de células beta e deposição de amiloide nas ilhotas pancreáticas (ROOMP, 2009). Ainda, alguns autores consideram dentro de outros tipos específicos de diabetes,

a diabetes mellitus tipo III, decorrente de antagonismos hormonais tais quais observados no hiperadrenocorticismo, acromegalia, e hipertireoidismo em gatos (RAND, 2012).

A DM é uma doença bastante comum em cães, acometendo 22% dos pacientes desta espécie que frequentaram o Serviço de Endocrinologia Veterinária do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS) em dez anos (2004-2014) (PÖPPL *et al.*, 2016) Em gatos, a DM foi a doença mais frequente, acometendo 42% dos pacientes felinos atendidos no referido Serviço de Endocrinologia no mesmo período (PÖPPL *et al.*, 2016), sendo que se acredita que aproximadamente 80% dos gatos diabéticos desenvolvem a DM tipo II secundário à obesidade (REUSCH, 2010).

4.1.1 Patogenia e Sinais Clínicos

As manifestações clínicas da DM ocorrem devido à deficiência relativa ou absoluta da insulina, que leva a uma menor utilização de glicose, ácidos graxos e aminoácidos, acúmulo de glicose na circulação sanguínea, estimulação da gliconeogênese e glicogenólise e, conseqüentemente, hiperglicemia (NELSON, 2010). O considerável aumento na glicemia excede a capacidade de reabsorção da glicose das células tubulares renais pelo filtrado glomerular, resultando em glicosúria. Esta causa diurese osmótica e poliúria, que é seguida de polidipsia compensatória na tentativa de prevenir uma desidratação (FARIA *et al.*, 2007; MOONEY, 2009).

A menor disponibilidade de glicose aos tecidos periféricos causa perda de peso decorrente do catabolismo protéico e de gordura para obtenção de energia (gliconeogênese). Enquanto isso, a polifagia é resultante de uma falha no centro da saciedade no eixo hipotálamo-hipófise, conseqüência da incapacidade da glicose em entrar nas células do centro da saciedade durante a deficiência insulínica (MOONEY, 2009). No animal com deficiência de insulina, a utilização da glicose é deprimida e o organismo passa a mobilizar gordura de depósitos corporais para fornecer energia para a manutenção das funções celulares. O tecido adiposo catabolizado bem como os ácidos graxos resultantes são oxidados no fígado em dois carbonos de acetilcoenzima A (Acetil-CoA) que, quando acumulada, é convertida em beta-hidroxibutirato (BHB), ácido acetoacético e acetona (corpos cetônicos). A cetonemia e cetonúria resultantes contribuem para a perda urinária de sódio, aumentando a desidratação e causando hálito cetônico (PEREIRA, 2006; FARIA *et al.*, 2007).

Além dos quatro sinais clínicos característicos, os pacientes podem apresentar letargia, menor interatividade com os membros da família, fraqueza nos membros posteriores e, em felinos, o desenvolvimento de postura plantígrada (NELSON, 2010). É importante ressaltar que se o proprietário não relatar sinais condizentes com o diabetes descomplicado e a catarata não se desenvolver, o cão ou gato diabético estará sujeito a desenvolver cetoacidose diabética (CAD), a medida que ocorra desenvolvimento progressivo da cetose e acidose metabólica (NELSON, 2010).

4.1.2 Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da DM é estabelecido com base na presença de sinais clínicos característicos condizentes (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso), hiperglicemia persistente e glicosúria concomitantes (NELSON, 2010; MOONEY, 2012). É importante documentar a hiperglicemia persistente e a glicosúria para estabelecer o diagnóstico de DM, pois a hiperglicemia diferencia o DM da glicosúria renal primária e a glicosúria diferencia o DM de outras causas comuns de hiperglicemia, como estresse, hiperadrenocorticismo, farmacoterapia, entre outros (NELSON, 2010). Contudo, geralmente os sinais clínicos típicos de diabetes são imperceptíveis ou considerados irrelevantes pelo proprietário e, ocasionalmente, o cliente leva o animal a clínica somente com a queixa de ocorrência de cegueira súbita causada pela formação de catarata, visto que a poliúria e polidipsia não se desenvolvem até que a hiperglicemia resulte em glicosúria (NELSON, 2010).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de DM, recomenda-se a avaliação do estado geral de saúde do cão, na tentativa de identificar qualquer doença que possa contribuir para ou resultar da intolerância ao carboidrato, ou ainda que possa obrigar à modificação do tratamento (pancreatite, por exemplo). Além disso, recomenda-se a realização de exames complementares como hemograma completo, perfil bioquímico, mensuração da imunorreatividade a lipase pancreática sérica e urocultura (NELSON, 2010). Em pacientes felinos, os exames complementares recomendáveis são os mesmo já descritos para os pacientes caninos, devendo-se incluir a mensuração da tiroxina sérica (NELSON, 2010) para diagnóstico diferencial de hipertireoidismo, que pode ser a causa de resistência a insulina por antagonismo hormonal (RAND, 2012).

Desde o momento em que é diagnosticado o DM, a insulina, em aplicações diárias, é utilizada para o controle da enfermidade. Os tipos de insulina mais

comumente utilizados para o tratamento de DM em cães e gatos são listados na Figura 1. O objetivo inicial do tratamento é a eliminação dos sinais clínicos, sendo que a persistência dos mesmos e o desenvolvimento de complicações ou cronicidade do quadro estão diretamente relacionados com a gravidade e duração do estado hiperglicêmico (NELSON, 2010). Nesse sentido, a terapêutica com insulina é o meio mais eficaz para atingir o controle glicêmico e evitar complicações com risco de vida em pacientes diabéticos (MICHIELS *et al.*, 2008).

Figura 1 - Preparações de insulina comumente usadas para o tratamento de Diabetes em cães e gatos.

INSULINA	INDICAÇÕES	ADMINISTRAÇÃO		DURAÇÃO TÍPICA DO EFEITO (h)			PROBLEMAS COMUNS
		VIA	FREQUÊNCIA	CÃO	GATO		
Regular cristalina	Tratar CAD	IV	Infusão contínua	-	-	Rápida diminuição da glicemia	
		IM	Inicialmente com intervalo de 1h	4-6	4-6		
		SC	cd 6-8 h	6-8	6-8		Pode causar hipocalcemia
	SC	cd 8 h	6-8	6-8			
Tratar DM em casa Tratar hipercalcemia severa	SC	1 vez	-	-			
NPH	Tratar DM em casa	SC	cd 12 h	8-14	6-12	Curta duração do efeito em gatos	
Lenta	Tratar DM em casa	SC	cd 12 h	8-14	8-14	Curta duração do efeito em gatos	
PZI	Tratar DM em casa Insulina inicial ótima para gatos	SC	cd 12 h	-	10-14	Indução de Ac anti-insulínicos em cães	
Glargina	Tratar DM em casa Insulina inicial ótima para gatos	SC	cd 12-24 h	10-16	10-16	Duração dos efeitos muito longos para cd 12 h de tratamento em alguns gatos	

CAD, Cetoacidose diabética; IV, intravenosa; IM, intramuscular; SC, subcutânea; cd, cada. Adaptado de NELSON, 2010, p. 772.

Em cães diabéticos, pode-se estabelecer controle glicêmico com o uso de insulina associado a dieta, exercício, prevenção e controle de doenças concomitantes que sejam antagônicas a ação da insulina, ou a interrupção de medicações que causem resistência a insulina (NELSON, 2010). Ainda, utiliza-se os termos “remissão da diabetes” ou “diabetes transitória” para descrever casos de gatos diabéticos que, após

tratamento com insulina, apresentam respostas glicêmicas progressivamente melhores, permitindo redução gradual da dose de insulina até sua total interrupção, com o reestabelecimento da normoglicemia e normofruetosaminemia concomitantemente a ausência de sinais clínicos da doença (SIEBER- RUCKSTHUL, 2008).

4.1.3 Hipertensão Secundária Ao Diabetes Mellitus

Estudos realizados em humanos evidenciaram que em pessoas diabéticas a hipertensão é uma comorbidade que afeta de 10 a 30% dos pacientes com DM tipo I e de 30 a 50% dos pacientes com diabetes tipo II (NILSSON, 2003). A ocorrência de hipertensão associada ao DM é decorrente da perda do efeito vasodilatador normal da insulina (perda da síntese de óxido nítrico induzida por insulina, por exemplo) (DEFRONZO, 1991), e das alterações causadas pela hiperinsulinemia e hiperglicemia (ACIERNO, 2005). Associa-se a ocorrência de lesão, disfunção e falha de vários órgãos, especialmente olhos, rins, sistema nervoso, coração e vasos sanguíneos, à hiperglicemia crônica (MCCANN, 2007), que também pode estar relacionada a um aumento da produção de renina, e conseqüentemente, aumento da volemia (BROWN, 2005).

Em cães, a hiperinsulinemia secundária a resistência insulínica causa retenção de sódio e aumento da atividade do SNS, levando ao aumento da resistência vascular periférica (RVP) através da vasoconstrição e aumento da volemia. A hiperinsulinemia também leva ao aumento da concentração de cálcio intracelular, causando contração da musculatura lisa vascular e aumento da RVP, e conseqüentemente aumento da PA (ACIERNO, 2005). Além disso, pode ocorrer a hipertrofia da musculatura lisa vascular que é secundária aos efeitos mitogênicos da insulina (NELSON, 2010).

4.2 Hipertireoidismo Felino

O hipertireoidismo felino (HF) se tornou conhecido há aproximadamente 35 anos, quando os primeiros casos foram relatados na literatura (PETERSON, 1979; HOLZWORTH *et al.*, 1980). Desde então, a prevalência desta doença veio aumentando mundialmente, sendo diagnosticada em 1,5 a 11,4% dos gatos idosos ao redor do mundo (WAKELING *et al.*, 2005; SASSANU, 2006; DE WET *et al.*, 2009; PETERSON, 2012). Nos Estados Unidos o HF é a endocrinopatia mais comum em gatos de meia idade ou idosos (PETERSON, 2012; VASKE, 2016), onde a prevalência

é de em torno de 10% em gatos com mais de 10 anos de idade (PETERSON, 2012). No Serviço de Endocrinologia Veterinária do HCV-UFRGS, o hipertireoidismo foi a segunda doença mais comum nos felinos atendidos entre os anos de 2004 e 2014, acometendo 23% dos pacientes (PÖPPL *et al.*, 2016).

O HF é uma enfermidade multissistêmica resultante da excessiva produção e secreção de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) pela glândula tireoide (NELSON, 2010; MOONEY, 2012) e é quase sempre resultado de uma alteração intrínseca crônica em um ou ambos os lobos da tireoide (NELSON, 2010). Alguns autores afirmam que todos os gatos hipertireoideos possuem uma massa afetando um ou ambos os lobos tireoidianos (CARPENTER, 1987; GERBER *et al.*, 1994), assim sendo, um nódulo palpável (bócio) está presente em muitos, se não em todos, os gatos hipertireoideos (PETERSON, 2013).

A hiperplasia adenomatosa multinodular é a alteração histológica mais comum, sendo que as alterações menos frequentes são os adenomas de tireoide, que causam aumento e distorção dos lobos, e o carcinoma funcional de tireoide, que contribui para menos de 5% dos casos clínicos, e é o diagnóstico mais provável se mais de duas massas se encontrarem presentes na tireoide (NELSON, 2010). Aproximadamente 20% dos gatos hipertireoideos apresentam envolvimento de um único lobo da tireoide, sendo que o lobo não doente é não funcional e atrofiado devido aos efeitos supressores do tecido tireoideano hiperativo sobre a secreção de hormônio estimulador da tireoide (TSH) (NELSON, 2010). Aproximadamente 3 a 5% dos gatos hipertireoideos apresentam tecido tireoideano hiperativo no mediastino anterior, com ou sem massa palpável no pescoço, representando tecido tireoideano ectópico (NELSON, 2010). Embora ainda não se tenha total clareza quanto às causas do HF em sua apresentação atual, sabe-se que é uma patologia multifatorial (KASS *et al.*, 1999; WAKELING *et al.*, 2009; WAKELING, 2011). Dentre os diversos fatores que desempenham papel importante no desenvolvimento da doença, destacam-se que as mudanças na criação dos gatos desde a década de 1970, o aumento da utilização de alimentação comercial e uma maior expectativa de vida, podem influenciar o aumento da prevalência da doença nos últimos anos (KASS *et al.*, 1999; WAKELING *et al.*, 2009). Ainda, sabe-se que a idade é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de nódulos na tireoide nos humanos (HAMMER, 2000) e que a ocorrência de doença bilateral reforça a hipótese de

que fatores alimentares e ambientais desempenham um papel importante na patogênese desta doença (HAMMER, 2000; RAND, 2013).

4.2.1 Patogenia e Sinais Clínicos

A patogenia das alterações hiperplásicas adenomatosas da glândula tireoide permanece pouco conhecida (NELSON, 2010), no entanto, estudos epidemiológicos indicam que uma série de compostos químicos, como fenóis ou hidrocarbonetos halogenados, podem desempenhar um papel importante na patogenia do HF ((KANG, 2002; EDINBORO *et al.*, 2004; DYE *et al.*, 2007; GUO *et al.*, 2012; NORRGAN, 2012; PETERSON, 2012). A isoflavona de soja e substâncias químicas que revestem os alimentos enlatados com a tampa tipo “abre fácil” (especialmente bisfenol A) e que migram para o alimento durante a estocagem foram propostos como potenciais bociogênicos alimentares e químicos (NELSON, 2010), visto que podem ter ação mitogênica, pois estimulam a ação do TSH (COURT, 2002; GUO *et al.*, 2012; NORRGAN, 2012).

O teor de iodo presente nos alimentos para gatos também parece ter uma influência sobre o desenvolvimento da doença (EDINBORO *et al.*, 2010; EDINBORO, 2013), assim como o uso de areias higiênicas (NELSON, 2010). Contudo, pelo fato de não haver estudos que tenham avaliado prospectivamente o efeito da exposição ao longo da vida de gatos hipertireoideos a um composto específico, aconselha-se que os proprietários estejam cientes de que esses dados são conjecturas, não fatos comprovados (CARNEY *et al.*, 2016).

Estudos identificaram a superexpressão do oncogene *c-ras* nas áreas de hiperplasia folicular nodular nas glândulas tireoides de felinos, sugerindo que as mutações desse oncogene possam desempenhar um papel na etiopatogenia do hipertireidismo em gatos (MERRYMAN *et al.*, 1999). Nas células normais, a ativação da proteína *ras* conduz à mitose, enquanto que mutações no oncogene *ras* produzem proteínas *ras* com mutações que não estão sujeitas aos mecanismos normais de retroalimentação que evitam a mitose descontrolada. A expressão alterada das proteínas G, envolvidas na via de transdução do sinal que estimula o crescimento e a diferenciação das células da tireoide, também foi identificada em glândulas tireoides adenomatosas obtidas de gatos hipertireoideos (WARD *et al.*, 2005). A expressão

diminuída da proteína G inibitória foi identificada, o que cria um aumento relativo na atividade da proteína G estimulatória que pode estimular a mitogênese desregulada e a produção do hormônio da tireoide em células hipertrofiadas (NELSON, 2010). São necessários mais estudos para esclarecer o significado desses achados e a relação entre as anormalidades identificadas nas células da tireoide de gatos hipertireoideos, potenciais bociogênicos ambientais, nutricionais ou químicos nos alimentos enlatados e o desenvolvimento de hipertireoidismo em gatos (NELSON, 2010).

Os sinais clínicos, que resultam da secreção excessiva de hormônios pela massa tireoidiana (NELSON, 2010), são perda de peso, polifagia, poliúria, polidipsia, vocalização, aumento na atividade, taquipneia, taquicardia, vômito, diarreia e pelos mal cuidados (CARNEY *et al.*, 2016). Alguns gatos podem mostrar comportamento agressivo, que se resolve em resposta ao tratamento bem sucedido do estado hipertireoideo (NELSON, 2010), e muitos pacientes terão comorbidades que podem complicar o diagnóstico ou tratamento (CARNEY *et al.*, 2016). Devido aos efeitos multissistêmicos do hipertireoidismo, os sinais clínicos variáveis e sua semelhança com muitas outras doenças em gatos, o HF deve ser suspeitado em gatos de qualquer idade com problemas médicos (NELSON, 2010).

4.2.2 Diagnóstico e Tratamento

Pelo fato de os hormônios tireoidianos exercerem efeitos em diversos sistemas, a apresentação do hipertireoidismo felino inclui diversos sinais clínicos, não havendo um sinal patognomônico (CARNEY *et al.*, 2016). Além disso, como o HF está sendo diagnosticado mais cedo, no início de sua progressão, os sinais clínicos podem ser sutis em muitos gatos. Por esta razão, o empenho na obtenção de dados de anamnese e exame físico em gatos de meia-idade ou mais velhos é importante (CARNEY *et al.*, 2016).

O diagnóstico do hipertireoidismo felino baseia-se no histórico, sinais clínicos, achados de exame físico e exames complementares (PETERSON, 2006; MOONEY, 2012; PETERSON, 2013). Pelo fato de diversas doenças não tireoidianas mimetizarem os sinais clínicos de doenças da tireoide em felinos, deve-se avaliar os resultados de hemograma, perfil bioquímico, e urinálise para excluir outras morbidades (PETERSON, 2013), além de realizar testes de avaliação da função tireoidiana para confirmar o diagnóstico de hipertireoidismo (PETERSON, 2013). Os resultados de hemograma geralmente são normais, sendo que as anormalidades mais comuns são um leve aumento

no hematócrito e volume corpuscular médio (VCM). Neutrofilia, linfopenia, eosinopenia ou monocitose são identificados em menos de 20% dos gatos (NELSON, 2010). As anormalidades comuns na bioquímica sérica incluem um aumento das atividades séricas de alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e aspartato aminotransferase (AST); o aumento é tipicamente leve ou moderado (100 a 400 UI/l). Uma ou mais dessas enzimas hepáticas estão aumentadas em aproximadamente 90% dos gatos com hipertireoidismo e as concentrações séricas aumentadas de ureia e creatinina são identificadas em aproximadamente 25%, e a hiperfosfatemia em 20% (NELSON, 2010).

A maioria dos gatos com hipertireoidismo apresenta densidade urinária maior que 1,035, podendo variar de 1,008 a 1,050 e os demais resultados da urinálise são geralmente pouco marcantes a menos que exista DM ou infecção do trato urinário concomitante (NELSON, 2010). Alguns problemas concomitantes, como cardiomiopatia tireotóxica, insuficiência renal, infecções do trato urinário, distúrbios gastrointestinais e hipertensão sistêmica são encontradas em pacientes hipertireoideos (NELSON, 2010). Ainda, deve-se investigar a presença de proteinúria em todo gato com hipertireoidismo e HAS, pois ambas as condições estão intimamente associadas (BROWN, 2005). Se a proteinúria presente for persistente pelo exame da fita de urinálise na ausência de hematuria e piúria, a intensidade da proteinúria deve ser analisada avaliando-se a relação proteína-creatinina urinária, cujos valores normais em cães e gatos é $<0,4$ (CHEW, 2012).

Os diagnósticos diferenciais para gatos que apresentam sinais similares aos de HF devem incluir diabetes mellitus, neoplasias (especialmente linfossarcoma intestinal), parasitismo e doença renal crônica (CARNEY et al., 2016). O diagnóstico definitivo pode ser estabelecido através da verificação de concentrações elevadas e persistentes dos hormônios tireoidianos (T4 ou T4 total + T4 livre por diálise) associada a um ou mais dos sinais clínicos característicos (CERNEY *et al.*, 2016).

Visto que o hipertireoidismo oferece risco de vida ao paciente, deve-se estabelecer um protocolo de tratamento adequado assim que o diagnóstico for estabelecido. Neste momento, o clínico e o proprietário terão múltiplas opções de escolha, e devem levar em consideração a idade do gato, a presença de comorbidades, o custo, a viabilidade do tratamento, a experiência e opinião do clínico. De modo geral, o

objetivo da terapia é restaurar o estado eutireoideo, evitar hipotireoidismo e minimizar efeitos secundários do tratamento (CARNEY *et al.*, 2016). Dentre as opções de tratamento disponíveis para o HF pode-se citar a terapia com iodo radioativo, tratamento medicamentoso com metimazol ou carbimazol, tireoidectomia e terapia dietética utilizando alimentos com restrição de iodo (CARNEY *et al.*, 2016). É importante ressaltar que somente a tireoidectomia ou o tratamento com iodo radioativo são capazes de remover ou destruir um tumor tireoideo hiperfuncional. O tratamento com drogas antitireoidianas e o manejo alimentar com dieta restrita em iodo não são curativas, visto que as duas opções deixam o adenoma de tireoide intacto, que continua se desenvolvendo com o passar do tempo (PETERSON, 2016).

Quando disponível, o iodo radioativo é o tratamento de escolha devido a baixa morbidade e mortalidade e da alta taxa de sucesso associada ao tratamento. Além disso, esse tratamento é efetivo em gatos com tecido tireoideo ectópico hiperfuncionante, é a única opção que oferece potencial para a cura em gatos com carcinoma de tireoide metastático ou não operável e o hipoparatiroidismo não é uma preocupação quando se realiza o tratamento com iodo radioativo (NELSON, 2010). O iodo ^{131}I tem uma meia vida de oito dias e é o radionucleotídeo de escolha para o tratamento do hipertireoidismo. O ^{131}I administrado por via intravenosa ou subcutânea é concentrado dentro da tireoide e a radiação emitida destrói as células foliculares hiperfuncionantes adjacentes enquanto causa dano mínimo de radiação às estruturas contíguas (NELSON, 2010). Com doses de 3 a 5 mCi de ^{131}I , as células tireoideas mortas são aquelas que são hiperfuncionantes, enquanto as células normais atrofiadas recebem uma dose relativamente pequena de radiação e geralmente são capazes de voltar a funcionar, prevenindo, dessa forma, o hipotireoidismo na maioria dos gatos (NELSON, 2010). Em estudo realizado com 254 gatos, sinais clínicos e dados laboratoriais condizentes com hipotireoidismo desenvolveram-se em aproximadamente 2% dos pacientes tratados com ^{131}I , 2 a 4% necessitaram de um segundo tratamento com ^{131}I , e houve recidiva do hipertireoidismo em 2% dos gatos dentro de um a 6 anos após o tratamento (PETERSON *et al.*, 1995). A duração da hospitalização seguida da administração de ^{131}I varia dependendo do estado de regulação e da dosagem do ^{131}I ministrado, sendo que para uma dosagem de 3 a 5 mCi, necessita-se de 4 a 6 dias de hospitalização (NELSON, 2010).

Em casos de pacientes geriátricos, com doenças concorrentes, especialmente doença renal crônica, e em casos de pacientes cujos proprietários se recusam a realizar uma das terapias ditas definitivas, o tratamento a longo prazo com metimazol ou carbamazol, ou dieta restrita em iodo é uma boa opção (PETERSON, 1988; SYME, 2007; PETERSON, 2013; DAMINET *et al.*, 2014; HURI, 2015). Além disso, realizar o tratamento medicamentoso previamente à cirurgia é uma prática comum para pacientes felinos (PETERSON, 1988; SYME, 2007). Ainda, gatos hipertireoideos sob risco de complicações, incluindo aqueles com doenças cardiovasculares ou hipertireoidismo complicado, podem se beneficiar do tratamento com metimazol e antagonistas beta-adrenérgicos antes do tratamento com iodo radioativo ou da tireoidectomia (CARNEY *et al.*, 2016). Os medicamentos antitireoidianos orais inibem a síntese do hormônio da tireoide pelo bloqueio da incorporação do iodo dentro dos grupos tirosil na tireoglobulina e pela prevenção do acoplamento desses grupos iodotirosil no T3 e T4, no entanto, eles não bloqueiam a liberação de hormônio da tireoide estocado na circulação e não tem ação antineoplásica (NELSON, 2010).

As reações adversas associadas ao metimazol, medicamento antitireoidiano de escolha atualmente, tem menor probabilidade de ocorrer quando sua dosagem inicial é baixa e gradualmente aumentada para se obter o efeito. A dose inicial de metimazol recomendada é de 2,5 mg, administrada por via oral, duas vezes ao dia por duas semanas (NELSON, 2010). Se não forem observadas reações adversas pelos proprietários, o exame físico não revelar nenhum problema adicional, os resultados de hemograma e contagem de plaquetas estiverem dentro dos limites de referência, as concentrações sérias de ureia e creatinina não estiverem aumentadas e a concentração sérica de T4 estiver maior que 2 μ g/dL após duas semanas de tratamento, a dose é aumentada em 2,5 mg por dia e os mesmo parâmetros devem ser avaliados duas semanas depois (NELSON, 2010). A dosagem deve continuar a ser aumentada a cada duas semanas em incrementos de 2,5 mg/dia até que a concentração sérica de T4 esteja entre 1 e 2 μ g/dL ou desenvolvam-se reações adversas. A maioria dos gatos responde a 5 a 7 mg/kg de metimazol por dia e o medicamento é mais eficaz quando administrado duas vezes ao dia (NELSON, 2010).

4.2.3 Hipertensão Secundária Ao Hipertireoidismo

A HAS é um dos principais achados clínicos em pacientes hipertireoideos, sendo que a prevalência de hipertensão nesses pacientes é bastante variável de acordo com o estudo levado em consideração. Alguns autores afirmam que a HAS está presente em 87% dos gatos com hipertireoidismo (BROWN, 2005), enquanto que estudos mais recentes sugerem que ela esteja presente em 14 a 23% (WILLIAMS, 2010). Ainda, 23% dos pacientes normotensos poderão desenvolver hipertensão após o tratamento do hipertireoidismo (MORROW *et al.*, 2009).

A hipertensão associada ao hipertireoidismo resulta dos efeitos do aumento da atividade beta-adrenérgica sobre a frequência cardíaca, contratilidade miocárdica, vasodilatação sistêmica e ativação do SRAA (NELSON, 2010). O estado cardiovascular hiperdinâmico associado a retenção de sódio, fibrose arteriolar e capilar glomerular, baixas concentrações de vasodilatadores renais, perda da autorregulação da pressão glomerular estão relacionados a presença da HAS (LAPPIN, 2004). Sugere-se que um efeito regulatório positivo sobre o SRAA ocorra como resposta direta ao hipertireoidismo, e tende a normalizar na medida em que ocorre o tratamento da doença (WILLIAMS, 2013).

A PA elevada também pode ser atribuída a maior viscosidade sanguínea devido ao maior estímulo à produção de eritropoietina pelo T3 (MAGGIO *et al.*, 2000) e aos efeitos diretos do T3 sobre o coração (FAZIO *et al.*, 2004). Ocorre um aumento na quantidade de β - receptores no miocárdio levando a inotropismo e cronotropismo positivos. Adicionalmente, os efeitos mediados pelo T3 sobre a alfa e betamiosina, assim como sobre a ATPase ativada por cálcio, contribuem para o aumento da contratilidade do miocárdio (FAZIO *et al.*, 2004).

Também é importante considerar que o desenvolvimento de hipertensão em pacientes com hipertireoidismo ou após o início de seu tratamento pode ser secundário a doença renal crônica subjacente, visto que a HAS está presente em 19% dos gatos doentes renais crônicos (KOBAYASHI *et al.*, 1990; SYME *et al.*, 2002). Em caso de doença renal subjacente, com o tratamento do hipertireoidismo a PA pode aumentar imediatamente, enquanto que na ausência de doença renal o tempo médio para o desenvolvimento de hipertensão em gatos hipertireoideos pode ser de 5,3 meses (OJAMAA, 1996). A hipertensão causada pelo hipertireoidismo em geral é clinicamente

silenciosa, no entanto, hemorragias e descolamento de retina são as complicações mais comuns em gatos hipertireoideos (NELSON, 2010).

4.3 Hiperaldosteronismo

Apenas três casos de hiperaldosteronismo primário canino foram publicados (BREITSCHWERDT, 1985; JOHNSON, 2006) e três casos adicionais foram descritos por (FELDMAN, 2004b). O primeiro caso de hiperaldosteronismo felino foi descrito em 1983 (EGER, 1983) e desde então, a doença vem sendo mais frequentemente diagnosticada. Embora não existam dados disponíveis sobre a verdadeira prevalência da doença, presume-se que ela é mais comum do que se pensava inicialmente (REUSCH, 2010). Esta hipótese é baseada em dados de medicina humana, em que o maior conhecimento sobre a doença levou a uma análise mais sistemática da população de hipertensos, resultando em um considerável aumento da prevalência. Em humanos, cerca de dois terços dos pacientes têm hiperplasia adrenal idiopática bilateral, enquanto que cerca de um terço tem adenomas produtores de aldosterona (aldosteronomas) (YOUNG, 2007).

4.3.1 Patogenia e Sinais Clínicos

A secreção excessiva de aldosterona causa retenção de sódio e depleção de potássio, que se manifesta como aumento nas concentrações séricas de sódio (maior que 155 mEq/L) e diminuição nas concentrações séricas de potássio (menor que 3,0 mEq/L). A hipocalcemia causa letargia e fraqueza, que são os sinais clínicos mais comuns de hiperaldosteronismo, enquanto a hipernatremia causa hipertensão sistêmica. Uma massa na adrenal deve ser identificada pela ultrassonografia abdominal, e a glândula adrenal contralateral deve ter tamanho e forma normais. A comprovação de aumento nas concentrações plasmáticas de aldosterona é usada para confirmar o diagnóstico (NELSON, 2010).

Os achados típicos são a hipertensão arterial sistêmica, hipocalcemia, acidose metabólica, fraqueza associada à ventroflexão cervical, midríase e cegueira devido à retinopatia hipertensiva; alguns gatos também apresentam poliúria e polidipsia. Em todos os relatos de felinos com hiperaldosteronismo, os pacientes apresentavam-se hipocalêmicos no momento do diagnóstico (REUSCH, 2010). Uma vez que a triagem para a doença está se tornando mais comum e o diagnóstico está geralmente sendo feito

mais cedo, a prevalência de hipocalcemia está diminuindo e, atualmente, a maior parte dos pacientes são normocalêmicos no momento do diagnóstico (MULATERO *et al.*, 2004; GORDON, 2005).

4.3.2 Diagnóstico e Tratamento

A triagem mais sistemática para o hiperaldosteronismo primário pode melhorar o diagnóstico e, assim, aumentar a prevalência da doença. Esta hipótese é apoiada por relato de caso recente, em que uma massa na região da glândula adrenal direita foi detetada por acaso durante uma ultrassonografia abdominal em um gato normocalêmico que apresentava como sinal clínico poliaquiúria. Uma avaliação adicional foi inicialmente recusada pelo proprietário, mas 4 meses mais tarde, o gato foi diagnosticado com hiperaldosteronismo primário apresentando fraqueza, ventroflexão cervical, e hipocalcemia. Infelizmente, a pressão arterial não havia sido registrada no exame inicial (RENSCHLER, 2009). A maioria dos gatos com hiperaldosteronismo primário possui carcinomas unilaterais, enquanto os relatos menos frequentes são de adenomas e hiperplasia adrenal (EGER, 1983; MOORE, 2000; RIJNBEEK *et al.*, 2001; ROSE *et al.*, 2007; RENSCHLER, 2009).

O tratamento inicial deve ser direcionado para o alívio da hipertensão e hipocalcemia utilizando-se um antagonista de aldosterona (espironolactona na dose de 1,0 mg/kg por via oral a cada 12 horas) e um bloqueador do canal de cálcio (besilato de amlodipina nas doses de 0,625 a 1,25 mg/gato por via oral a cada 24 horas) e suplementação de potássio, conforme necessário (REUSCH, 2010). A adrenalectomia subsequente é o tratamento de escolha para os animais sem metástases. Em alguns casos descritos na literatura, os autores afirmam que a hipertensão se resolveu após a cirurgia. Quando a adrenalectomia não é viável o tratamento médico com espironolactona e besilato de amlodipina é continuado. As duas drogas combinadas parecem levar à resolução da hipertensão na maioria dos casos (ASH, 2005; REUSCH, 2010).

4.3.3 Hipertensão Secundária Ao Hiperaldosteronismo

Com base nos dados disponíveis até o momento, a prevalência de hipertensão em gatos com hiperaldosteronismo parece elevada. A pressão arterial foi registrada em 30 casos, dos quais 26 eram hipertensos, sendo que a intensidade da hipertensão variou de 185-270 mmHg, e as sequelas mais comuns foram descolamento de retina e

sangramento ocular (MACKAY, 1999; MOORE, 2000; RIJNBEEK *et al.*, 2001; ASH, 2005; JAVADI, 2005; ROSE *et al.*, 2007; RENSCHLER, 2009).

As consequências do aumento da concentração de aldosterona são retenção de sódio e água nos túbulos contorcidos proximais e ductos coletores renais, levando a aumento do volume intravascular e da excreção urinária de potássio e hidrogênio. Excessivas concentrações circulantes de aldosterona também induzem a vasoconstrição e consequente aumento da resistência vascular periférica (REUSCH, 2010). Os dois mecanismos centrais responsáveis pelo desenvolvimento de hipertensão no hiperaldosteronismo primário são expansão dos volume plasmático e do fluido extracelular, e aumento da resistência vascular periférica. A aldosterona possui propriedades pró-inflamatórias e pró-fibróticas, que resultam em lesões vasculares, cardíacas e renais (REUSCH, 2010). Em pacientes humanos, isto conduz a um aumento da incidência de eventos cardiovasculares, uma maior taxa de excreção de albumina urinária, e maior prevalência de síndrome metabólica em comparação com pacientes que sofrem de hipertensão primária (FALLO *et al.*, 2006; ROSSI, 2006).

4.4 Hiperadrenocorticismo

O hiperadrenocorticismo (HAC), ou Síndrome de Cushing, caracterizado pela secreção excessiva de glicocorticoides pelas adrenais (FELDMAN, 2004), é classificado como dependente de pituitária (HDP), dependente de adrenocortical (HAD) ou iatrogênico, quando resulta da administração excessiva de glicocorticoides pelo veterinário ou pelo proprietário (NELSON, 2010). O HAC é uma doença de ocorrência comum em cães, sendo a mais prevalente em pacientes desta espécie atendidos no Serviço de Endocrinologia do HCV-UFRGS, acometendo 37% (523 casos) dos caninos atendidos entre 2004 e 2014 (PÖPPL *et al.*, 2016). Em felinos a doença é rara, acometendo somente 3% dos pacientes atendidos no serviço no mesmo período (PÖPPL *et al.*, 2016).

Estudos apontam que pacientes com hiperadrenocorticismo apresentam média de idade de $10,2 \pm 2,86$ anos (PÖPPL *et al.*, 2016), estando de acordo com outros dados de literatura que afirmam que o HAC se trata de uma doença de pacientes de meia idade a idosos (FELDMAN, 2004; BEHREND, 2001, BISHOP, 2015). Aparentemente não há predisposição sexual (NELSON, 2010), embora diversos estudos relatem uma prevalência maior em fêmeas (SCHNABEL *et al.*, 2006; PALÁCIOS, 2012; PÖPPL *et*

al., 2016). Embora possa acometer qualquer raça, cães de pequeno porte são mais propensos a desenvolver a doença, especialmente o HDP (PETERSON, 2007), contudo, cerca da metade dos tumores adrenocorticais (TA) são encontrados em cães com peso superior a 20 kg (REUSCH, 1991).

O HPD é a causa mais comum de HAC espontâneo, responsável por aproximadamente 85% dos casos (BISHOP, 2015). Um tumor funcional da pituitária, secretor do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), é encontrado na necropsia em aproximadamente 85% dos cães com HPD (NELSON, 2010). O adenoma da *pars distalis* é a alteração histológica mais comum, com uma porcentagem menor de cães com diagnóstico de adenoma da *pars intermedia* e alguns cães com diagnóstico de carcinoma funcional da pituitária (NELSON, 2010). Aproximadamente 50% dos cães com HDP tem tumores menores que 3 mm de diâmetro (microadenoma) e aproximadamente 10 a 20% dos cães tem tumores pituitários com mais de 10 mm de diâmetro (macrotumores), que tem potencial para comprimir ou invadir estruturas adjacentes e causar sinais neurológicos, à medida que se expandem dorsalmente em direção ao hipotálamo e ao tálamo (NELSON, 2010; BISHOP, 2015). A secreção excessiva de ACTH causa hiperplasia adrenocortical bilateral e secreção excessiva de cortisol. Como o mecanismo de retroalimentação (feedback) de inibição da secreção de ACTH pelo cortisol não está pleno, a secreção excessiva de ACTH persiste, a despeito do aumento na secreção adrenocortical de cortisol (NELSON, 2010).

Os tumores adrenocorticais são responsáveis pelos restantes 15 a 20% dos casos de hiperadrenocorticismo espontâneo nos cães. O adenoma e o adenocarcinoma adrenocortical ocorrem com a mesma frequência. Não há características clínicas ou bioquímicas consistentes que ajudem a distinguir os cães com adenomas funcionais da adrenal daqueles com carcinomas da adrenal, embora carcinomas tendem a serem maiores que os adenomas nos exames de ultrassom abdominal. Os carcinomas adrenocorticais podem invadir estruturas adjacentes (veia frenicoabdominal, veia cava caudal e rim) ou metastizar por via hematogêna para o fígado e pulmão (NELSON, 2010).

4.4.1 Patogenia e Sinais Clínicos

O cortisol diminui a liberação do hormônio antidiurético (ADH) pela pituitária, inibe a atividade do ADH no rim, e provoca polidipsia psicogênica (BISHOP,

2015), dessa forma, a queixa mais comum por parte dos proprietários é de poliúria e polidipsia (PU/PD) (REUSCH, 1991). A polifagia é igualmente comum, no entanto, o fato de o cão estar constante querendo sair de casa para urinar, ou urinar em local inapropriado, faz com que muitas vezes a PU/PD sejam os sinais clínicos que fazem com que os proprietários levem o cão para a clínica (BISHOP, 2015).

O abdômen abaulado é comum em cães com HAC e o aumento do volume abdominal ocorre devido a hepatomegalia e ao enfraquecimento da musculatura abdominal pelo efeito catabólico do excesso de cortisol (BISHOP, 2015). Outros sinais clínicos característicos, como fraqueza muscular, intolerância ao exercício, ofegação, letargia, obesidade, anestro persistente, atrofia testicular e exoftalmia são comuns em pacientes com HAC (FELDMAN, 2004; PETERSON, 2007). Dentre as manifestações cutâneas destacam-se alopecia, afinamento cutâneo, telangiectasia, comedões, e hiperpigmentação, além de predisposição a piodermatite, escabiose, demodicidose e dermatofitose ocorrem em decorrência da excessiva produção de cortisol (WHITE, 1989). Ainda, o HAC causa resistência a insulina e pode levar ao desenvolvimento de diabetes mellitus simultânea, sendo que os sinais clínicos, além de poliúria e polidipsia) e as alterações no exame físico sugestivas de HAC em geral não estão presentes nos cães diabéticos com hiperadrenocorticosmo simultâneo (NELSON, 2010).

4.4.2 Diagnóstico e Tratamento

Na maior parte dos casos pode-se chegar a um diagnóstico presuntivo por meio de anamnese e exame clínico (FELDMAN, 2004; HERRTAGE, 2004). Uma série de anormalidades clinicopatológicas como leucograma de estresse, aumento na atividade sérica das enzimas alaninaminotranferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA), hiperglicemia moderada, uréia e creatinina normais a reduzidas, hiperlipidemia e baixa densidade urinária podem estar presentes e auxiliar na formação do diagnóstico presuntivo (HERTAGE, 2004; NELSON, 2010). Proteinúria é um achado comum nos cães com HAC sem tratamento, podendo ser causada por glomerulonefrite, glomeruloesclerose e pela hipertensão sistêmica e glomerular induzidas pelo glicocorticoide (NELSON, 2010).

O diagnóstico definitivo depende de testes específicos de avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (BEHREND *et al.*, 2013), sendo que os testes de triagem para HAC mais usados são o teste de supressão por baixa dose de dexametasona

(TSpBDD) e o teste de estimulação pelo ACTH (TEpACTH), sendo o primeiro consideravelmente mais sensível que o segundo (97 vs. 70%) (FELDMAN, 2004; BEHREND et al., 2013). A técnica considerada “padrão ouro” para determinação do cortisol em cães é o radioimunoensaio. Apesar de suas desvantagens (custo elevado, exposição do operador a radiação ionizante, necessidade de local adequado para descarte e execução do teste, e meia vida curta dos isótopos usados nos kits diagnósticos), seus resultados são mais confiáveis que os obtidos por meio da quimioluminescência (RUSSEL *et al.*, 2007).

No TSpBDD uma concentração de cortisol pós 8 h da aplicação intravenosa de 0,01 a 0,015 mg/kg de dexametasona maior que 14 ng/ mL ou 1,4 mcg/dL é consistente com o diagnóstico de HAC. Da mesma forma, concentração de cortisol pós 1 h da administração de 250 µg/animal, ou alternativamente 5 µg/kg de ACTH sintético (cosintropina), maior que 220 ng/mL ou 22 µg/ dL é condizente com diagnóstico de HAC em um paciente não estressado e sem doenças graves concomitantes (BEHREND et al., 2013). Ainda, uma resposta fraca (< 60 ng/mL ou 6 mcg/dL) ao teste de estimulação com ACTH em um paciente com histórico de uso de corticóides e sinais clínicos de HAC é consistente com diagnóstico de HAC iatrogênico (BEHREND et al., 2013).

A diferenciação entre a existência de um tumor hipofisário ou de tumor adrenal é fundamental como fator prognóstico e como determinante da melhor forma de tratamento (FELDMAN, 2004; HERRTAGE, 2004). Essa diferenciação pode ser realizada por imagens de tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrasonografia abdominal (FELDMAN, 2004). Contudo, a observação da supressão do cortisol plasmático após 4 h da administração de dexametasona durante um TSpBDD a uma concentração menor que 14 ng/mL ou 1,4 mcg/dL ou supressão do cortisol pós 4hs de dexametasona a uma concentração inferior a 50% do cortisol basal (pré-aplicação de dexametasona) é consistente com diagnóstico de HDP. A não supressão do cortisol pós 4 h de dexametasona (valor > que 14 ng/mL ou 1,4 mg/dL ou cortisol plasmático > que 50% da concentração do cortisol basal) é consistente com diagnóstico de HAD (FELDMAN, 2004; HERRTAGE, 2004).

O HDP pode ser tratado com uso de diversos medicamentos (Tabela 3), como trilostano, mitotano, seleginina, ciproheptatina, bromocriptina e cetoconazol, com diferentes taxas de eficácia, sendo que as opções mais viáveis para o tratamento de cães são o mitotano e o trilostano (NELSON, 2010). Há dois protocolos de tratamento: a

abordagem tradicional, cujo objetivo é controlar o estado hiperadrenal sem causar sinais clínicos de hipoadrenocorticismo, e a adrenalectomia química, cuja meta é destruir o córtex adrenal e criar um hipoadrenocorticismo. Deve-se dar preferência a abordagem tradicional, inicialmente, e considerar a adrenalectomia medicamentosa somente nos cães que não responderem à abordagem tradicional, ou que se tornarem não responsivos ao mitotano após meses ou anos de tratamento de manutenção (NELSON, 2010).

O trilostano é um inibidor competitivo da 3- β -hidroxisteroide desidrogenase, que medeia a conversão de diversos precursores esteroidais no córtex adrenal, sendo que seu efeito final é a inibição da produção de cortisol. A eficácia clínica do trilostano é excelente e ele pode controlar os sinais clínicos de HAC nos cães por prolongados períodos de tempo (NELSON, 2010). O trilostano é usado como modalidade primária de tratamento para o HDP nos cães e como uma maneira de reverter transtornos do HAC antes da adrenalectomia (NELSON, 2010).

Tabela 3 – Fármacos usados para tratar hiperadrenocorticismo em cães.

MEDICAMENTO	MECANISMO DE AÇÃO	INDICAÇÕES	DOSAGEM INICIAL	EFICÁCIA
Mitotano	Lise do córtex da adrenal	HDP, TAH	50 mg/kg, cd 12 h, com alimento	> 80%
Trilostano	Inibição da biossíntese do cortisol	HDP, TAH	0,5-1,0 mg/kg, cd 12h	~80%
Cetoconazol	Inibição da biossíntese do cortisol	HDP, TAH	5 mg/kg, cd 12 h	<75%
Deprenil	Dopaminérgico*	HDP	1 mg/kg, cd 24 h	<20%
Ciproptadina	Antagonista da serotonina**	HDP	-	<10%
Bromocriptina	Dopaminérgico	HDP	-	<10%

HDP, hiperadrenocorticismo pituitária dependente; TAH, tumor adrenal causando hiperadrenocorticismo; cd, cada. * Dopamina no SNC suprime a secreção de CRH e ACTH; ** Serotonina no SNC estimula a secreção de CRH e ACTH. Adaptado de NELSON, 2010, P. 826.

A adrenalectomia bilateral fora considerada o tratamento de escolha para HPD até a introdução da terapia com mitotano, e ainda hoje segue sendo recomendada para cães de grande porte portadores de HDP com objetivo de reduzir os custos com o tratamento médico, ou em cães que respondem de forma fraca ao tratamento com mitotano (HUNT, 2003; FELDMAN, 2004; HERRTAGE, 2004). Contudo, mais de 90% dos cães com HDP tratados com mitotano apresentam bons resultados (LEE *et al.*,

2005). Na medicina veterinária, a adrenalectomia é considerada um procedimento cirúrgico desafiador e associada na maioria das vezes a um paciente de alto risco para anestesia e cirurgia (BIRCHARD, 2007).

4.4.3 Hipertensão Secundária Ao Hiperadrenocorticismo

A HAS ocorre em mais de 50% dos cães com hiperadrenocorticismo não tratados (MOONEY, 2009), sendo uma complicação relativamente comum nesta doença (ORTEGA, 1996). A HAS ocasionada pelo hiperadrenocorticismo pode ser causada pela superprodução pela adrenal de glicocorticoides (BROWN, 2005), que elevam a PA através do aumento da concentração de sódio-potássio adenosina trifosfato na membrana celular, podendo elevar a concentração de sódio extracelular e consequentemente aumento da volemia (ORTEGA, 1996; BROWN, 2005). O excesso de cortisol, também age como um mineralocorticoide no rim, levando a retenção de sódio e água e, consequentemente, aumento do volume de sangue e do DC (ORTEGA, 1996; BROWN, 2005).

Os corticosteroides atuam aumentando as concentrações de renina e de seus substratos e, somado a isso, existe um incremento da atividade da enzima conversora responsável pela geração de angiotensina II (FAIÇAL, 1998). A hiperatividade vascular contribui agindo na musculatura lisa vascular e nas células endoteliais, aumentando a atividade de substâncias vasoativas, dentre as quais catecolaminas, e a supressão da síntese e/ou ação de vasodilatadores endógenos, como as prostaglandinas. Ambos os efeitos, somados a ação direta nos vasos e no coração, resultam em elevação dos valores de pressão arterial devido ao aumento da RVP (FAIÇAL, 1998; BROWN, 2005).

4.5 Feocromocitoma

O feocromocitoma, que ocorre mais frequentemente em cães idosos, com média de idade de 11 anos no momento do diagnóstico em cães, é um tumor produtor de catecolaminas, derivado das células cromatófilas da medula adrenal, raro em gatos e incomum em cães (NELSON, 2010). Embora ele represente apenas 0,01% a 0,13% de todos os tumores caninos (PLATT *et al.*, 1998; CARVALHO *et al.*, 2004; MEXICANO, 2005), é a segunda neoplasia adrenal mais comum em cães (REUSCH, 2006).

Em feocromocitomas humanos, a noradrenalina é a catecolamina predominantemente secretada e, em alguns tumores, pode ser a única catecolamina produzida, sendo que, em raras ocasiões, os tumores podem secretar somente epinefrina (HSUEH, 2001). Os padrões de secreção de catecolaminas em feocromocitomas caninos e felinos ainda não foram investigados (REUSCH, 2010).

Os feocromocitomas são tumores geralmente solitários, de crescimento lento, medindo de 0,5 cm de diâmetro até massas maiores que 10 cm de diâmetro, podendo haver envolvimento de ambas glândulas adrenais (NELSON, 2010). Esse tipo de tumor deve ser considerado maligno em cães e gatos pois geralmente invadem ou se estendem para o lumen da veia frenicoabdominal e da veia cava caudal adjacente, envolvendo e comprimindo um ou ambos os vasos (NELSON, 2010); além disso, fazem metástases em órgãos como fígado, pulmão, linfonodos regionais, ossos e SNC (NELSON, 2010).

4.5.1 Patogenia e Sinais Clínicos

A apresentação clínica de animais com feocromocitoma é altamente variável, podendo haver completa ausência de sinais até sinais clínicos potencialmente fatais, sendo, neste caso, geralmente resultantes de uma crise hipertensiva (REUSCH, 2010). Os sinais clínicos e os achados de exame físico desenvolvem-se como resultado da natureza invaziva do tumor e suas lesões metastáticas, ou como resultado da secreção excessiva de catecolaminas (NELSON, 2010). Além disso, os sinais clínicos dependem do tipo de catecolamina produzida pelo tumor e da quantidade e frequência de sua liberação para a circulação (REUSCH, 2010).

As manifestações mais comuns são debilidade generalizada e colapso episódico e as anormalidades mais frequentes identificadas no exame clínico envolvem o sistema respiratório, cardiovascular, músculo-esquelético e incluem ofegação excessiva, taquipneia, taquicardia, fraqueza e emaciação (NELSON, 2010).

4.5.2 Diagnóstico e Tratamento

Como os sinais clínicos e achados de exame físico são vagos, não específicos e facilmente associados a outros distúrbios, o feocromocitoma em geral não é considerado um possível diagnóstico diferencial até que uma massa na adrenal seja identificada no ultrassom abdominal (NELSON, 2010). Além disso, o diagnóstico geralmente é considerado acidental e realizado durante a necropsia, ou é um achado durante o ato

cirúrgico (MAHER, 1997). Dessa forma, o feocromocitoma deve estar na lista de diagnóstico diferencial em pacientes que são apresentados com sinais clínicos sugestivos de excesso de catecolaminas e cães que desenvolvem problemas inesperados como hipertensão sistêmica ou arritmias cardíacas durante anestesia. O feocromocitoma pode causar colapso súbito e morte devido a uma liberação súbita, massiva e contínua de catecolaminas pelo tumor (NELSON, 2010).

Nenhuma anormalidade consistente que possa levantar a suspeita de feocromocitoma é observada no hemograma, perfil bioquímico sérico ou urinálise (NELSON, 2010). Embora a mensuração das concentrações urinárias de catecolaminas e seus metabólitos (metaepinefrina) possa fortalecer o diagnóstico provável dessa doença (KOOK *et al.*, 2007), esse teste não é comumente realizado em cães e gatos (NELSON, 2010). A identificação de uma massa na adrenal com a glândula adrenal contralateral de tamanho normal talvez seja a pista mais importante para feocromocitoma. O diagnóstico diferencial primário é o hiperadrenocorticismismo adreno-dependente, visto que muitos sinais clínicos, como ofego e fraqueza, e alterações na pressão sanguínea vistos nos cães com hiperadrenocorticismismo são similares àqueles vistos nos cães com feocromocitoma (NELSON, 2010). Além disso, tanto o feocromocitoma como o carcinoma adrenocortical invadem estruturas adjacentes e causam trombo de tumor na veia frenicoabdominal e na veia cava caudal. Assim, o diagnóstico antemortem definitivo em um cão ou gato depende, em última instância, dos achados produzidos pela avaliação histológica da massa adrenal cirurgicamente excisada (NELSON, 2010).

A adrenalectomia é o tratamento de escolha, embora exista um elevado risco de complicações no período perioperatório, como crise hipertensiva aguda grave (PAS > 300 mmHg), crise hipotensiva, taquicardia grave, arritmias e hemorragias (GILSON, 1994; HERRERA *et al.*, 2008). O bloqueio α -adrenérgico pré-operatório é indicado, a fim de evitar manifestações clínicas graves de hipertensão, para reverter a hipovolemia que está frequentemente presente e para promover uma indução anestésica suave. A fenoxibenzilamina é o fármaco de escolha, sendo que o protocolo utilizado para controle da hipertensão nos cães com feocromocitoma inclui o uso da fenoxibenzilamina pré-operatória e a fentolamina intra-operatória (NELSON, 2010). A dose inicial de fenoxibenzilamina é 0,5 mg/kg a cada 12 horas, e o aumento dessa dosagem deve ser gradual até que os sinais clínicos de hipotensão (letargia, fraqueza,

síncope), reações adversas ao medicamento (como êmese), ou a dose máxima de 2,5 mg/kg a cada 12 horas sejam alcançados (NELSON, 2010). A cirurgia é recomendada 1 a 2 semanas mais tarde e o medicamento deve ser continuado até o momento da cirurgia. Se for identificada taquicardia persistente e grave, o tratamento com antagonistas β -adrenérgicos (como por exemplo propranolol: 0,2 a 1 mg/kg por via oral, a cada 8 horas; atenolol: 0,2 a 1 mg/kg, VO, a cada 24 horas para cada 12 horas) deve ser usado durante o período pré-operatório, mas somente após o bloqueio α -adrenérgico ter sido iniciado (NELSON, 2010).

O prognóstico depende, em parte, do tamanho da massa na adrenal, da presença de metástase ou invasão, pelo tumor, de vasos sanguíneos adjacentes, da anulação de complicações se for realizada a adrenalectomia e da presença de doença simultânea. O tempo de sobrevivência dos cães que sofrem adrenalectomia e sobrevivem ao período pós-operatório imediato varia de 2 meses a 3 anos (NELSON, 2010). Se não estiver presente uma doença metastática ou uma doença simultânea grave e as complicações perioperatórias forem evitadas, o cão tem potencial para viver um período significativo de vida (mais de um ano). Infelizmente, a maior parte dos cães morre ou sofre eutanásia devido as complicações causadas pela secreção excessiva de catecolamina, complicações causadas pela invasão do tumor ou suas metástases para os órgãos circundantes (NELSON, 2010).

4.5.3 Hipertensão Secundária Ao Feocromocitoma

Este tipo de tumor pode causar HAS em cães, gatos e humanos (ACIERNO, 2005). A medula da glândula adrenal normal é capaz de produzir e liberar noradrenalina e adrenalina. Em animais com feocromocitoma pode haver uma liberação excessiva destas catecolaminas, que atuarão sobre os receptores β e α -adrenérgicos nos tecidos, causando sinais clínicos (MELIAN, 2014). A atuação sobre esses receptores promove vasoconstrição periférica, taquicardia, aumento do DC, hipercinose e liberação de renina (ACIERNO, 2005; BROWN, 2005; DUKE, 2008; TALL, 2012). Como a secreção de catecolaminas é esporádica e imprevisível, as manifestações clínicas e a hipertensão tendem a ser paroxísticas e em geral não são evidentes no momento em que o animal é examinado (NELSON, 2010).

Aproximadamente 90 a 95% dos pacientes humanos com feocromocitoma tem hipertensão, sendo que os padrões hipertensivos variam: aproximadamente 50% dos

pacientes têm hipertensão sustentada marcada por flutuações e graves picos de pressão alta; aproximadamente 25% estão normotensos entre os episódios hipertensos; e o restante dos pacientes têm hipertensão estável e sustentada, sem oscilações (FITZGERALD, 2004; FOUNTOULAKIS, 2006; YOUNG, 2008; KOPETSCHKE *et al.*, 2009). A hipertensão varia de leve até valores maiores que 250 mmHg) (LENTSCHENER *et al.*, 2009), podendo resultar em hemorragia nasal e retiniana e descolamento de retina (NELSON, 2010). Em alguns casos pode ocorrer hipotensão episódica ou mesmo síncope em pacientes com tumores que secretam principalmente epinefrina (FITZGERALD, 2004).

4.6 Obesidade

A obesidade pode ser definida como um estado patológico caracterizado pelo acúmulo excessivo de gordura no organismo e pelo aumento de peso corporal (BURKHOLDER, 2000; CASE *et al.*, 2000) e é considerada a forma mais comum de má nutrição na clínica de pequenos animais, visto que pesquisas indicam que 25 a 40% de cães e gatos presentes na clínica estão acima do peso ou obesos (NELSON, 2010). No entanto, é infrequente que os tutores destes pacientes procurem atendimento veterinário com o objetivo de controlar o peso, em relação ao número de pacientes obesos que passam por clínicas e hospitais (PÖPPL, 2016). De um total de 1400 pacientes atendidos no Serviço de Endocrinologia do HCV-UFRGS entre 2004 e 2014, 8% dos cães e 6% dos gatos foram levados à consulta por proprietários em decorrência do sobrepeso (PÖPPL *et al.*, 2016).

O acúmulo de tecido adiposo é sempre decorrente de um balanço energético positivo, por aumento da ingestão calórica ou diminuição do gasto energético. A obesidade também pode ser definida como um estado inflamatório crônico de baixa intensidade, visto que alguns mediadores da inflamação, em especial o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 6 e 8 (IL-6, IL-8) têm concentrações aumentadas em pacientes obesos, e diminuem com a perda de peso (GERMAN, 2006; GERMAN *et al.*, 2010; ZORAN, 2010; JERICÓ, 2011).

Considera-se que o paciente está com sobrepeso quando o cão ou gato está até 20% acima do seu peso ideal e obeso quando ultrapassa 20% desse peso (PÖPPL *et al.*, 2010). Por conta das diferenças genéticas, alguns animais necessitam de menos calorias

diárias para manter seu peso ideal. Essas diferenças genéticas podem se refletir no aumento da propensão de algumas raças de cães a ganhar peso, como é o caso do Labrador retriever, Golden retriever, Cocker spaniel, Collie, Daschund, Beagle e Basset hound (NELSON, 2010). Além disso, os proprietários contribuem significativamente para o ganho de peso em seus animais, por meio de falhas no ajuste das necessidades alimentares individuais, dificuldade de reconhecer a obesidade de seu animal, oferta de petiscos ignorando o seu valor energético, permissão do comportamento de súplica por alimento e prática insuficiente de exercícios (MARKWELL, 1994).

É menos provável que a obesidade seja um resultado de um processo patológico ou do uso de fármaco, visto que menos de 5% dos casos de obesidade está relacionada a doença ou medicações. Doenças endócrinas associadas à obesidade incluem hipotireoidismo, hiperadrenocorticismo, hiperinsulinismo e acromegalia. Alguns fármacos como progestágenos e corticosteroides tem sido associados ao desenvolvimento da obesidade (NELSON, 2010). Os principais fatores apontados como predisponentes ao excesso de peso em cães e gatos são raça, sexo, idade, castração, fatores genéticos, atividade física e densidade energética da dieta (MARKWELL, 2000; CARCIOFI *et al.*, 2005; DIEZ *et al.*, 2006).

4.6.1 Patogenia

O sistema nervoso autônomo tem controle direto sobre o tecido adiposo através de seus componentes simpático e parassimpático. A inervação simpática relaciona-se principalmente com as ações catabólicas, tais como a lipólise mediada pelos receptores β -adrenérgicos e dependente da atividade da enzima lipase hormônio-sensível (LHS) (PÉNICAUD *et al.*, 2000). Por outro lado, o sistema nervoso parassimpático está envolvido na execução de efeitos anabólicos sobre os depósitos adiposos, como a captação de glicose e de ácidos graxos estimulada pela insulina (KREIER, 2002).

TNF- α é uma citocina imunomodulatória e pró-inflamatória que age diretamente no adipócito regulando acúmulo de gordura e interferindo diretamente em diversos processos dependentes de insulina, como a homeostase glicêmica e o metabolismo de lipídios (SETHI, 1999). Seu efeito mais intenso é a inibição da lipogênese (via inibição da expressão da lipase de lipoproteína – LLP, GLUT-4 e da acetil Coa sintetase) e aumento da lipólise. Também tem recebido particular interesse seu efeito na regulação da massa de tecido adiposo, que parece estar associada com mudanças no número ou

volume de adipócitos (WARNE, 2003). A expressão e a secreção de fator de necrose tumoral (TNF- α) estão aumentadas em animais e humanos obesos, correlacionando positivamente com aumento do volume de adipócitos. Um estudo comparando indivíduos com peso ideal e obesos demonstrou correlação positiva entre RNAm de TNF- α e IMC, sugerindo que altos níveis de TNF- α se correlacionam com acúmulo de tecido adiposo, principalmente em obesos (MONTAGUE *et al.*, 1998).

Em ratos obesos, a neutralização do TNF- α causou melhora significativa na captação de glicose em resposta à insulina, revelando sua relação com resistência insulínica na obesidade (HOTAMISLIGLI, 1993). Em humanos obesos, existe uma forte correlação inversa entre TNF- α e metabolismo de glicose, devido à supressão pelo TNF- α da sinalização da insulina, reduzindo a fosforilação do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e da atividade da PI3K (fosfatidil- inositol-3-cinase), com redução da síntese e da translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana, e conseqüente diminuição na captação de glicose mediada pela insulina (ARNER, 1995).

4.6.2 Diagnóstico e Tratamento

Para determinar o que é uma quantidade excessiva de gordura corpórea, o clínico deve determinar a quantidade de gordura corporal, que pode ser avaliada por técnicas que incluem medidas morfométricas, técnicas dilucionais, análise de impedância bioelétrica, densitometria, tomografia computadorizada, ressonância magnética e determinação da condutividade elétrica total do corpo (NELSON, 2010). Apesar de existirem vários métodos para determinar a gordura corporal, a medida do peso corpóreo, o cálculo de determinação do escore de condição corporal (ECC) e medidas morfométricas continuam sendo as técnicas mais usadas clinicamente na prática de pequenos animais (NELSON, 2010).

A mensuração do peso corpóreo é a técnica mais simples e disponível e deve ser incluída no exame de todo paciente. O peso corpóreo fornece uma medida rudimentar dos estoques de energia corpórea total, e mudanças no peso refletem no balanço energético e proteico (NELSON, 2010). Já o ECC fornece uma avaliação subjetiva rápida e simples das condições corpóreas do paciente. Os dois sistemas comumente usados são o sistema de 5 pontos, em que um ECC de 3 é considerado ideal, e o sistema de 9 pontos, em que um ECC de 5 é considerado ideal. Cada ponto acima ou abaixo de 5 dos 9 pontos é validado e corresponde a um aumento ou diminuição na adiposidade ou

peso de 10 a 15%. Caso o paciente esteja com ECC de 7 ou 9, seu percentual é de 20 a 30% de sobrepeso, como resultado do acúmulo de tecido adiposo. Com isso, pode-se classificar os pacientes em caquético, magro, com peso ideal, com sobrepeso e obeso (NELSON, 2010).

Medidas de altura e de circunferência do abdômen, quadril, coxa e membro superior são comumente usadas para estimar a porcentagem de gordura em seres humanos. Medidas de circunferência também têm sido usadas para estimar a porcentagem de gordura corpórea em gatos. O índice de Massa Corpórea de Felinos (IMCF) é determinado medindo-se a circunferência do gradil costal na altura na nona costela cranial e determinando-se o índice de medida da perna (IMP), que é a distância da patela a tuberosidade calcânea (NELSON, 2010). As mensurações morfométricas ou ECC fornecem uma avaliação quantitativa do grau de adiposidade e podem auxiliar no diagnóstico da obesidade, que é tipicamente definida como o aumento em aproximadamente 25% além do peso ideal (NELSON, 2010).

Após ter determinado que o paciente está acima do peso ou obeso, o clínico deve obter o histórico completo da dieta para calcular a ingestão calórica diária do paciente. O ECC pode ser usado para determinar a porcentagem de peso corpóreo que deve ser perdida, sendo que o paciente não deve perder mais de 2% do seu peso corpóreo por semana. Dessa forma, deve-se esperar que pacientes com sobrepeso ou obesos demorem alguns meses para perderem suficiente tecido adiposo para voltar ao seu peso corpóreo ideal (NELSON, 2010). O clínico pode, então, recomendar que o paciente perca 2 a 4% do peso corporal a cada duas semanas; depois, metas de 4 a 8% mensais podem ser traçadas. Essas metas curtas são mais fáceis de serem alcançadas e oferecem mais oportunidade de ajustar o plano de perda de peso, se houver necessidade, e para elogiar, se o plano estiver sendo eficaz (NELSON, 2010).

É fundamental que independente do alimento escolhido para a perda de peso do animal, a quantidade diária a ser oferecida seja adequadamente calculada e efetivamente oferecida para o paciente. Uma forma relativamente simples de cálculo envolve inicialmente estimar qual seria o peso ideal do paciente. Com isto, é possível determinar os requisitos calóricos do paciente durante o emagrecimento, além de criar um peso alvo a ser alcançado (PÖPPL, 2016). Infelizmente nenhuma forma de cálculo das necessidades energéticas para perda de peso é perfeita, porém elas servem como um

ponto de partida a partir do qual podemos fazer ajustes à medida que se observe uma resposta insatisfatória. Uma forma simples de ajuste seria oferecer cerca de 80% das calorias ingeridas atualmente no caso do paciente já estar usando uma dieta adequada para perda de peso, porém sem sucesso (PÖPPL, 2016).

Contudo, com frequência o clínico se depara com a necessidade de prescrição inicial de uma dieta, e um cálculo fácil de ser realizado é a estimativa do requerimento energético em repouso (RER), que pode ser realizado através de duas fórmulas: 1) RER (kcal/dia) = $70 \times (\text{peso ideal estimado em kg})^{0,75}$; 2) RER (kcal/dia) = $30 \times (\text{peso ideal estimado em kg}) + 70$. É importante ressaltar que a segunda fórmula só deve ser aplicada para pacientes entre 2 e 25 kg, pois tende a superestimar as necessidades calóricas de pacientes com < 2 kg ou > 25 kg (PÖPPL, 2016). Uma vez definido o RER do paciente, pode-se determinar para cães e gatos o requerimento energético diário para perda de peso de $1 \times \text{RER}$ para cães, e de $0,8 \times \text{RER}$ para gatos. No entanto, não é incomum que alguns felinos necessitem receber menos do que $0,8 \times \text{RER}$ para alcançar uma perda de peso. Nestes casos, o oferecimento de $0,6$ a $0,7 \times \text{RER}$ deve ser efetivo (PÖPPL, 2016).

Uma vez calculada a necessidade calórica diária para alimentar o paciente, o clínico deverá considerar o tipo mais apropriado de alimento. A maioria das rações criadas para perda de peso contém metade ou dois terços a menos de energia condensada do que as rações típicas de manutenção. Dessa forma, os proprietários não irão perceber uma diminuição da quantidade de ração no pote quando o animal for alimentado. Além disso, os alimentos formulados para redução de peso contém mais nutrientes essenciais relativos ao conteúdo energético do alimento; o que significa que o paciente receberá a quantidade requerida dos nutrientes essenciais ainda que ingira menos calorias (NELSON, 2010).

Uma vez determinado o aporte calórico diário necessário e escolhido o alimento apropriado para a redução de peso, deverá ser determinado o método de alimentação. O número de refeições por dia pode ser selecionado para se ajustar a agenda do cliente, sendo que duas a quatro refeições diárias são adequadas (NELSON, 2010). Contudo, além de reduzir a ingestão calórica diária, todo o esforço deve ser realizado para aumentar o gasto calórico de energia, encorajando a atividade física. (NELSON, 2010) .

Após ter alcançado o peso ideal do paciente, a quantidade calórica deverá ser ajustada para manter o peso corpóreo ideal. A alimentação regular pode ser mudada para uma ração de manutenção de peso ou rações *lights*. O paciente deverá ser reavaliado a cada dois ou três meses em seguida à perda de peso, para assegurar-se de que a administração do peso está sendo mantida e que o animal não está ganhando peso com a nova dieta (NELSON, 2010).

4.6.3 Hipertensão Secundária A Obesidade

A associação entre adiposidade e sistema renina-angiotensina tem sido sugerida em alguns modelos patogênicos. O tecido adiposo branco (TAB) é capaz de secretar angiotensinogênio, renina, receptores 1 e 2 de angiotensina II (AT1 e AT2) e enzima conversora de angiotensina (ECA), proteínas que participam da diferenciação de adipócitos e da lipogênese, indicando o seu envolvimento com o processo de acúmulo de gordura corporal. Além disso, o forte papel aterogênico da angiotensina II, estimulando diretamente a produção de molécula de adesão-1 e fator estimulador de colônia de macrófagos na parede endotelial, que aumentam a geração de óxido nítrico e radicais livres, a atividade plaquetária e a expressão de PAI-1, indica um intenso elo entre obesidade, hipertensão e doenças cardiovasculares (FONSECA, 2006).

O efeito da leptina como regulador da pressão sanguínea envolve uma resposta pressora atribuída à ativação do sistema simpático e uma resposta depressora atribuída à síntese de óxido nítrico, indicando que a leptina atua de forma dual, produzindo simultaneamente uma ação pressora neurogênica e uma resposta depressora mediada por óxido nítrico (FONSECA, 2006).

Do ponto de vista hemodinâmico, os principais achados relacionados à hipertensão associada à obesidade em estudos experimentais e em humanos são a expansão do volume extracelular e o aumento do fluxo sanguíneo regional resultando em aumento do débito cardíaco (MESSERLI *et al.*, 1981; CARROL, 1995). Existe uma associação positiva entre a obesidade central e a resistência à insulina, dislipidemia, diabetes tipo 2, hipertensão e morbimortalidade cardiovascular (STER, 1996). A resistência à insulina é um possível elo entre a obesidade e os outros fatores de risco cardiovascular tais como hipertensão e diabetes (COLDITZ, 1990; JONES, 1994). O tecido adiposo, que tem como principal característica o armazenamento de energia no organismo humano, tem sido visto como um órgão endócrino complexo contribuindo para resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia e complicações cardiovasculares.

Sabe-se que a obesidade está associada a maior atividade da renina plasmática, maior nível plasmático de angiotensinogênio, maior atividade da enzima de conversão tecidual e maior nível plasmático de aldosterona (COOPER et al., 1998; BARTON, 2000). A perda de peso já foi associada à redução da atividade plasmática de renina, da aldosterona e da pressão arterial (TUCK *et al.*, 1982). Do ponto de vista experimental, já foi demonstrado que há uma relação direta entre jejum e a ingestão alimentar com a produção de angiotensinogênio pelo adipócito (FREDERICH *et al.*, 1992).

5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERTENSÃO

A partir da tomada da decisão de tratar o paciente com antihipertensivos, cabe ao clínico escolher o protocolo terapêutico adequado para cada paciente, sendo que diversas classes de fármacos podem ser usadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (Tabela 4), em monoterapia ou associações (WARE, 2010). Dentre elas estão os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), bloqueadores de canais de cálcio, bloqueadores β -adrenérgicos, bloqueadores α -1-adrenérgicos, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, diuréticos e inibidores da renina (PAPICH, 2012). É importante ressaltar que para garantir o sucesso do tratamento deve-se utilizar uma dosagem moderada do fármaco, aumentando a dose ou associando outro fármaco conforme for necessário (BONAGURA, 2008).

Tabela 4 – Fármacos e dosagens utilizados no tratamento de HAS em cães e gatos.

FÁRMACO	CLASSE	DOSE (CÃES)	DOSE (GATOS)
Benazepril	Inibidor da ECA	0,25-0,5 mg/kg cd. 12-24 h VO	0,25-0,5 mg/kg cd. 12 h VO
Enalapril	Inibidor da ECA	0,5 mg/kg cd. 12-24 h VO	0,25-0,5 mg/kg cd. 24 h VO
Lisinopril	Inibidor da ECA	0,5 mg/kg cd. 24 h VO	0,25-0,5 mg/kg cd. 24 h VO
Ramipril	Inibidor da ECA	0,125-0,25 mg/kg cd. 24 h VO	-
Captopril	Inibidor da ECA	0,5-2,0 mg/kg cd. 8-12 h VO	0,5-1,25 mg/kg cd. 12-24 h VO
Enalaprilato	Inibidor da ECA	0,2 mg/kg cd. 1-2 h, de acordo com a necessidade, IV	0,2 mg/kg cd. 1-2 h, de acordo com a necessidade, IV

Besilato de amlodipina	Bloqueador de canais de cálcio	0,1-0,25 mg/kg cd 24h VO	0,18 mg/kg ou 0,625 mg/gato cd 24 h VO
Prazosina	Bloqueador α 1-adrenérgico	0,05-0,2 mg/kg cd 8-12 h VO	-
Fenoxibenzamida	Bloqueador α 1-adrenérgico	0,25 mg/kg cd 8-12 h ou 0,5 mg/kg cd 24 h VO	2,5 mg/gato cd 8-12 h ou 0,5 mg/gato cd 24 h VO
Acepromazina	Fenotiazínico	0,05-0,1 mg/kg (até um total de 3 mg) IV	0,05-0,1 mg/kg (até um total de 3 mg) IV
Propranolol	Bloqueador β -adrenérgico	0,2-1,0 mg/kg cd 8 h VO	2,5-2 mg/gato cd 8 h VO
Atenolol	Bloqueador β -adrenérgico	0,25-1,0 mg/kg cd 12 h VO	6,25-12,5 mg/gato cd 12 h VO
Espironolactona	Diurético	1,0-2,0 mg/kg cd 12 h VO	1,0-2,0 mg/kg cd 12 h VO
Hidroclorotiazida	Diurético	2-4 mg/kg cd 12-24 h VO	2-4 mg/kg cd 12-24 h VO
Furosemida	Diurético	1-4 mg/kg cd 8-24 h VO	1-4 mg/kg cd 8-24 h VO
Irbersartan	Bloqueador dos receptores de angiotensina II	30-60 mh/kg cd 12 h VO	-
Hidralazina	Vasodilatador de ação direta	0,5-2,0 mg/kg cd 12 h VO; 0,2 mg/kg IV ou IM cd 12 h	2,5-10 mg/gato cd 12 h VO; 0,2 mg/kg IV ou IM cd 2 h
Nitroprussinato de sódio	Vasodilatador de ação direta	0,5-1,0 μ g/kg/min (inicial), até 5-15 μ g/kg/min (IVC)	0,5-1,0 μ g/kg/min (inicial), até 5-15 μ g/kg/min (IVC)
Esmolol	Bloqueador β -adrenérgico	50-75 μ g/kg/min (IVC)	50-75 μ g/kg/min (IVC)
Fentolamina	Bloqueador α 1-adrenérgico	0,02-1,0 mg/kg em bolus, acompanhado por IVC até fazer	0,02-1,0 mg/kg em bolus, acompanhado por IVC até fazer

É difícil prever o tempo de duração do tratamento, uma vez que ele é dependente da causa adjacente. A hipertensão associada ao hipertireoidismo e ao hiperadrenocorticismo, por exemplo, pode regredir num período de até três meses após o tratamento da causa de base, no entanto, alguns estudos mostraram que um número significativo de cães com HAC bem controlado não apresentaram redução da PA a valores adequados (ORTEGA, 1996; GOY-THOLLOT, 2002).

A regulação gradual da PA pode ser mais segura em pacientes com hipertensão prolongada, visto que a PA cronicamente elevada pode levar a adaptações vasculares no processo cerebral de autorregulação; se a PA for subitamente reduzida, a perfusão cerebral pode ser afetada de maneira adversa (WARE, 2010). A diminuição significativa da PA pode demorar duas semanas ou mais para ser observada e, durante o tratamento anti-hipertensivo, é importante poder monitorar a PA. As mensurações seriadas são necessárias à determinação da eficácia da terapia e à prevenção da hipotensão (manifestada como letargia ou ataxia e redução do apetite) (WARE, 2010). O monitoramento pode ser feito a cada uma ou duas semanas para determinar a eficácia da terapia em casos não urgentes e, após a obtenção de regulação satisfatória, a PA deve ser mensurada, pelo menos, a cada 2 a 3 meses (WARE, 2010).

Alguns pacientes se tornam refratários ao tratamento que inicialmente era eficaz e, nesses casos, podem ser realizadas tentativas de aumento da dose da drogamanti-hipertensiva, instituição de uma terapia adjuvante e alteração no fármaco utilizado (WARE, 2010). É importante ressaltar que a atenção continuada ao processo patológico subjacente é imprescindível, sendo recomendado a realização de hemograma, perfil bioquímico e urinálise, a cada 6 meses. Ressalta-se que a diminuição da magnitude da proteinúria associada a hipertensão é um dos objetivos do tratamento (WARE, 2010). O prognóstico a longo prazo dos animais com hipertensão costuma ser reservado, uma vez que a doença subjacente tende a se agravar ou progredir (WARE, 2010).

6 CONCLUSÃO

Diversas doenças endócrinas são potenciais causadoras de alterações cardiovasculares, eletrolíticas e neurohormonais que levam a hipertensão arterial sistêmica. Neste contexto, ressalta-se a importância da inclusão da aferição da PA como parte do exame físico dos pacientes caninos e felinos. Além disso, cabe ao médico veterinário saber reconhecer e tratar as doenças de fundo endocrino-metabólico, visto que o controle da doença de base é a chave para o controle da hipertensão sistêmica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, J. A. Segredos em cardiologia de pequenos animais. Porto Alegre: Artmed, 2006, p. 478.
- ACIERNO, M. J.; LABATO, A. Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. Baton Rouge, 20(3): 23-30, 2005.
- ARNER, P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. **Annals of Medicine**. 27:435-8, 1995.
- ASH, R. A.; HARVEY, A. M.; TASKER, S. Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 7:173–182, 2005.
- BEHREND, E. N. *et al.* Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 27:1292-1304, 2013.
- BEHREND, E. N.; KEMPPAINEN, R. J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. 31(5): 985-1004, 2001.
- BIRCHARD, S. J. Adrenalectomia. In: SLATTER, D. (Ed.). **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ª ed. Barueri: Manole; 2007.
- BISHOP, B.; LATTAN, P. Canine Hyperadrenocorticism. **Veterinary Focus**, v.25, n.1, p. 48-56, 2015.
- BRANDÃO, A. A. *et al.* Hipertensão. 2 ed. Elsevier Saunders, Rio de Janeiro, p. 511, 2012.
- BROWN, S. A. Pathophysiology of systemic hypertension. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C., editors, Textbook of veterinary internal medicine. **Diseases of the dog and cat**, vol. I. 6th edition. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; p. 472–476, 2005.
- BROWN, S. *et al.* Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 21-3, 542-558, 2007.
- BURKHOLDER, W. J.; TOLL, P. W. Obesidade. In: HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; ROUDEBUSH, P. (Eds.), **Nutrición Clínica en Pequenos Animales**, (4ª ed.). Topeka: Mark Morris Institute, 2000.
- CASE, L. P. *et al.* Canine and Feline Nutrition: A resource for companion animal professionals. (2nd ed.). Mosby, Inc., 2000.
- CARCIOFI, A. C. *et al.* A weight loss protocol and owners participation in the treatment of canine obesity. **Ciência Rural**. v.35, n.6, p.1331-1338, 2005.
- CARNEY, H. C. *et al.* AAFP Guidelines for the Management of Feline Hyperthyroidism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 18, 400-416, 2016.

- CARPENTER, J. L.; ANDREWS, L. K.; HOLZWORTH, J. Tumors and tumor-like lesions. In: HOLZWORTH, J. (ed). **Diseases of the cat: medicine and surgery**. Philadelphia: WB Saunders, pp 406–596, 1987.
- CARVALHO, CF. *et al.* Feocromocitoma em cão – Nota Prévía. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**. 41, 113-17, 2004.
- CHEW, D. J. Avaliação Clínica do Trato Urinário. In: CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P.; SCHENCK, P. A. **Urologia e Nefrologia do Cão e do Gato**. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 2, p. 41-41, 2012.
- COOPER, R. *et al.* Angiotensinogen levels and obesity in four black populations. ICSHIB Investigators. **Journal of Hypertension**. 16: 571-575, 1998.
- CORTADELLAS, O. Manual de Nefrologia e Urologia Clínica Canina e Felina. MedVet Ltda, São Paulo, p. 246. 2012.
- COURT, M. H.; FREEMAN, L. M. Identification and concentration of soy isoflavones in commercial cat foods. **American Journal of Veterinary Research**. 63: 181–185, 2002.
- DAMINET, S. *et al.* Best practice for pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs. **Journal of Small Animal Practice**. 55: 4–13, 2014.
- DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**. 14(3):173–94, 1991.
- DE WET, C. S. *et al.* Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. **Journal of Feline Medicine & Surgery**. 11, 315- 32, 2009.
- DIEZ, M. *et al.* The influence of sugar-beet fiber, guar gum and inulin on nutrient digestibility, water consumption and plasma metabolites in healthy Beagle dogs. **Research in Veterinary Science**, v.64: p.91-96, 1998.
- DYE, J. A. *et al.* Elevated PBDE levels in pet cats: sentinels for humans? **Environmental Science & Technology**. 15: 6350–6356, 2007.
- EDINBORO, C. H. *et al.* Iodine concentration in commercial cat foods from three regions of the USA, 2008–2009. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 15; 717–724, 2013.
- EDINBORO, C. *et al.* Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. 224: 879–886, 2004.
- EDINBORO, C. H.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; GLICKMAN, L. T. Feline hyperthyroidism: potential relationship with iodine supplement requirements of commercial cat foods. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 12: 672–679, 2010.
- EGER, C. E.; ROBINSON, W. F.; HUXTABLE, C. R. Primary hyperaldosteronism (Conn’s syndrome) in a cat: a case report and review of comparative aspects. **Journal of social and administrative pharmacy**. 24:293–307, 1983.

EGNER, B. I.; CARR, A.; BROWN, B. Essencial facts of blood pressure in dogs and cats (4th ed.). Germany: **VetVerlag**. ISBN 978-3-938274-15-6, 2007.

FALLO, F. *et al.* Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary hyperaldosteronism. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. 91: 454–459, 2—6.

FARIA, P. F. Diabetes mellitus em cães. **Acta Veterinaria Brasilica**. 1:8-22, 2007.

FAZIO, S. *et al.* Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. **Recent Progress in Hormone Research**. 59:31-50, 2004.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Hyperadrenocorticism in dogs. In: **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 3rd ed. Elsevier Health Sciences. 252–358, 2004.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Primary mineralocorticoid excess-primary hyperhyperaldosteronism. In: Feldman EC, Nelson RW, editors. *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3rd edition. Philadelphia:WBSaunders. p. 351–357 2004b.

FITZGERALD, P. A; GOLDFIEN, A. Adrenal medulla. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. **Basic & clinical endocrinology**. 7th edition. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill. p. 439–77, 2004.

FOUNTOULAKIS, S.; TSATSOULIS, A. Molecular genetic aspects and pathophysiology of endocrine hypertension. **Hormones**. 5(2):90–106, 2006.

FREDERICH, J. R.. *et al.* Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. **Hypertension**. 19: 339-344, 1992.

GERBER, H. *et al.* Etiopathology of feline toxic nodular goiter. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, 1994; 24: 541–565.

GERMAN, A. J. *et al.* Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. **The Veterinary Journal**, n.185, p.4-9, 2010.

GERMAN, A. Riscos clínicos associados à obesidade em animais de companhia. **WALTHAM Focus**, vol.16, n.1, 2006.

GILSON, S. D.; WITHROW, S. J.; ORTON, E. C. Surgical treatment of pheochromocytoma: technique, complications, and results in six dogs. **Veterinary Surgery**. 23:195–200, 1994.

GORDON, R. D.; LARAGH, J. H.; FUNDER, J.W. Low renin hypertensive states: perspectives, unsolved problems, future research. **Trends of Endocrinology and Metabolism**. 16:108–13, 2005.

GUO, W. *et al.* High polybrominated diphenyl ether levels in California house cats: house dust a primary source? **Environmental Toxicology Chemistry**. 31: 301–306, 2012.

HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12 ed. Elsevier Saunders, Rio de Janeiro, p.1151, 2011.

HAMMER, K. B.; HOLT, D. E.; WARD, C. R. Altered suppression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats. **American Journal of Veterinary Research**. 61: 874–879, 2000.

HENIK, R. A.; BROWN, S. A. Systemic Hypertension. In: TILLEY, L. P. *et al.* (Eds.), **Manual of Canine and Feline Cardiology** (4th ed., pp. 277-286). Missouri: Saunders Elsevier.2008.

HERRERA, M. A. *et al.* Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome in dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 22:1333–1339, 2008.

HERRTAGE, M. E. Canine hyperadrenocorticism. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. editors. **British Small Animal Veterinary Association Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 3rd ed. BSAVA; 2004.

HOLZWORTH, J. *et al.* Hyperthyroidism in the cat: ten cases. **Journal of the American Veterinary Medicine Association**. 176: 345–353, 1980.

HOTAMISLIĞLI, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**. 259:87-91, 1993.

HUNYADY, L.; CATT, K. J. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. **Molecular Endocrinology**. 20: 953-970, 2006.

HUNT, G. B. Surgery in the treatment of canine hyperadrenocorticism 2. Hypophysectomy. **Australian Veterinary Journal**. 81(1&2):35-36, 2003.

JERICÓ, M. M. Obesidade e hiperlipidemias. **Vets Today**, n.5, abril, 2011.

KANG, J. H.; KONDO, F. Determination of bisphenol A in canned pet foods. **Research in Veterinary Science**. 73: 177–182, 2002.

KASS, P. H. *et al.* Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 13: 323–329, 1999.

KOBAYASHI, D. L. *et al.* Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 4:58–62, 1990.

KOOK, P. H. *et al.* Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in healthy dogs at home and in a hospital environment and in 2 dogs with pheochromocytoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 21:388–93, 2007.

KOPETSCHKE, R. *et al.* Frequent incidental discovery of pheochromocytoma - data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. **European Journal of Endocrinology**. 161(2):355–61, 2009.

LEE, Y. M., *et al.* A case of adrenal gland dependent hyperadrenocorticism with mitotane therapy in a Yorkshire terrier dog. **Journal of Veterinary Science**. 6(4):363-366, 2005.

LENTSCHENER, C. *et al.* Increased arterial pressure is not predictive of haemodynamic instability in patients undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. **Acta Anaesthesiologica Scand**. 53:522–527, 2009.

MACKAY, A. D.; HOLT, P.E.; SPARKES, A. H. Successful surgical treatment of a cat with primary hyperaldosteronism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 1:117–122, 1999.

MAGGIO, F. *et al.* Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). **Journal of American Veterinary Medicine Association**. 1;217(5):695-702, 2000.

MAHER, E. R. JR.; MCNIEL, E. A. Pheochromocytoma in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 2, n. 27, p. 359-380, 1997.

MARKWELL, P.J.; BUTTERWICK, R.F. Obesity. In: WILLS, J.M., SIMPSON, K.W. **The Waltham Book of Clinical Nutrition of the Dog & Cat**. Pergamon, , 1994, p.131-148.

MARKWELL, P.J., EDNEY, A.T.B. The Obese Animal. In: WILLS, J., KELLY, N. **Manual of Companion Animal Nutrition & Feeding**. London, BSAVA, 2000, p.108-115.

MCCANN, T. M.; SIMPSON, K. E.; SHAW, D. J. Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, 9(4):289-299, 2007.

MERRYMAN, J. I. *et al.* Overexpression of c-ras in hyperplasia and adenomas of the feline thyroid gland: an immunohistochemical analysis of 34 cases. **Veterinary Pathology**. 36:117, 1999.

MESSERLI, F. H. *et al.* Obesity and essential hypertension. Hemodynamics, intravascular volume, sodium excretion, and plasma renin activity. **Archives of Intern Medicine**. 141: 81-85, 1981.

MEXICANO, J. Malignant Pheochromocytomas in a Dog: Case Report. 30th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association – 2005 WSAVA, May 11-14, Mexico City - Mexico, 2005.

MICHIELS, L. *et al.* Treatment of 46 cats with porcine lente insulin: A prospective, multicentre study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 10:439–451, 2008.

MONTAGUE, C. T. *et al.* Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. **Diabetes**. 47:1384-1390, 1998.

MOONEY, C.T.; PETERSON, M. E. **Endocrinologia Canina e Felina**. São Paulo: Roca Ltda; 2009.

MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. Feline hyperthyroidism. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. (eds). **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 4th ed. Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, pp 92–110, 2012.

MOORE, L. E.; BILLER, D. S.; SMITH, T. A. Use of abdominal ultrasonography in the diagnosis of primary hyperaldosteronism in a cat. **Journal of the American Veterinary Medicine Association**. 217: 213–215, 2000.

MORROW, L. D. *et al.* Hypertension in hyperthyroid cats: Prevalence, incidence, and predictors of its development. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 23:70, 2009. (abstract).

MULATERO, P. *et al.* Increased diagnosis of primary hyperaldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. **Clinical Endocrinology and Metabolism**. 89:1045–50, 2004.

NELSON, J.C. *et al.* Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v. 218, n. 11, p. 1787-1791, 2001.

NELSON, R.W. Distúrbios Endócrinos. In: NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, Cap.6, p.697-851, 2010.

NILSSON, P. M. Hypertension in diabetes mellitus. In: PICKUP, J. C, WILLIAMS, G. editors. **Textbook of diabetes**. 3rd edition. St. Louis (MO), Massachusetts: Blackwell Science; 2003. p. 51.1-51.22.

OJAMAA, K.; KLMEPERE, J. D.; KLEIN, I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. **Thyroid**. 6:505-12, 1996.

PAPICH, M. G. Manual Saunders de Terapêutica Veterinária. 3. ed. São Paulo: São Paulo: Elsevier, 2012.

PÉNICAUD, L. *et al.* The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. **Nutrition**. 16:903-908, 2000.

PEREIRA, B. J. G.; SAYEGH, M. H.; BLAKE, P. Chronic Kidney Disease, Dialysis and Transplantation. Elsevier, Philadelphia, p. 174. 2005.

PEREIRA, F. R. G. Diabete melito em pequenos animais [monografia]. Curitiba: Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Tuitui do Paraná, 2006.

PETERSON, M.E.; BROOME, M. R.; RISHNIW, M. Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 18(2):92-103, 2016.

PETERSON, M. E. Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. 21: 2–9, 2006.

PETERSON, M. E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**. 22(1):2-11, 2007.

PETERSON, M. E. Hyperthyroidism in cats. In: Rand JS, Behrend E, Gunn-Moore d, et al (eds). **Clinical endocrinology of companion animals**. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2013, pp 295–310.

PETERSON, M. E. Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it? **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 14: 804–818, 2012.

PETERSON, M. E.; JOHNSON, J. G.; ANDREWS, L. K. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. **Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine**; Seattle, USA. P. 108, 1979.

PETERSON, M. E.; KINTZER, P. P.; HURVITZ, A. I. Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 2: 150–157, 1998.

PETERSON, M. E. More than just T4 - Diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 15, 765-777, 2013.

PETERSON, M. E. *et al.* Radiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. **Journal of American Veterinary Medicine Association**. 207: 1422. 1995.

PLATT, S. R. *et al.* Pheochromocytoma in the Vertebral Canal of Two Dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**. 34, 365-71, 1998.

PÖPPL, A. G. *et al.* Transtornos relacionados ao metabolismo de glicídeos. In: CORRÊA, M. N.; GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Transtornos Metabólicos nos Animais Domésticos**. Pelotas: Ed. Universitária PREC/UFPEL, 2010, p. 172.

PÖPPL, A.G. *et al.* Frequency of Endocrinopathies and Characteristics of Affected Dogs and Cats in Southern Brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**. 44: 1379, 2016.

RAND, J. S. *Clinical and Endocrinology of Companion Animals*. 1ª edição. EUA: Wiley-Blackwell, p. 295-296, 2013.

RAND, J. S. Feline diabetes mellitus. In: MOONEY, C.T.; PETERSON M.E. (Eds). **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 4th Ed. UK: British Small Animal Veterinary Association; p. 133-47, 2012.

RENSCHLER, J. S.; DEAN, G. A. What is your diagnosis? Abdominal mass aspirate in a cat with an increased Na:K ratio. **Veterinary Clinical Pathology**. 38:69–72, 2009.

REUSCH, C. E. Adrenal tumors in dogs. 31st World Congress Proceedings. 31st World Small Animal Association Congress, 12th European Congress FECAVA. 202-6, 2006.

REUSCH, C. E.; FELDMAN, E. C. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia: pretreatment evaluation of 41 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 5(1):3-10, 1991.

REUSCH, C.E. Feline diabetes mellitus. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. (Eds). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7th Ed. St. Louis, MO: Saunders; 1796–1816, 2010b.

REUSCH, C. E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine Hypertension in Small Animals. **Veterinary Clinic of Small Animals**. 40: 335–352, 2010.

REEZIGT, B.J.; DJURSIJKHUS, B. S. Integration of blood pressure measurement in a small animal referral practice. Proceedings 17th ECVIM-CA Congress, Budapest, 67–69, 2007.

RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H.S. **Clinical Endocrinology of Dogs and Cats**. 2 ed. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co., 338 p. 2010.

RIJNBERK, A. *et al.* Hyperaldosteronism in a cat with metastasised adrenocortical tumour. **Vet Q**. 23:38–43, 2001.

ROOMP, K.; RAND, J. Intensive blood glucose control in safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 11: 668-682, 2009.

ROSE, S. A. *et al.* Adrenalectomy and caval thrombectomy in a cat with primary hyperaldosteronism. **Journal of the American Animal Hospital Association**. 43: 209–214, 2007.

RUSSEL, N. J. *et al.* Comparison of radioimmunoassay and chemiluminescent assay methods to estimate canine blood cortisol concentrations. **Australian Veterinary Journal**, Volume 85, pp. 487-494(8), 2007.

SCHNABEL, A.M. *et al*, V. Aspectos epidemiológicos das endocrinopatias em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Guarulhos (UNG) entre agosto 2004 à abril 2006. In: Anais 6º Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. **Anais 6º Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais**. p.185, 2006.

SETHI, J. K.; HOTAMISLIGIL, G. S. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. **Seminars in Cell and Developmental Biology**. 10:19-29, 1990.

SIEBER- RUCKSTHUL, N.S. *et al.* Remission of diabetes mellitus in cats with diabetic ketoacidosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 22: 1326-1332, 2008.

SYME, H. M. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. 37: 723–743, 2007.

SYME, H. M. *et al.* Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. 220:1799–1804, 2002.

TUCK, M. L. *et al.* The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. **New England Journal of Medicine**. 304: 930-933, 1981.

- VASKE, H. H.; SCHERMERHORN, T.; GRAUER, G. F. Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. 18: 55–59, 2016.
- WAKELING, J.; ELLIOTT, J.; SYME, H. Evaluation of predictors for the diagnosis of hyperthyroidism in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 25: 1057–1065, 2011.
- WAKELING, J. *et al.* Risk factors for feline hyperthyroidism in the UK. **Journal of Small Animal Practice**. 50: 406–414, 2009.
- WAKELING, J. *et al.* Evidence for differing incidences of feline hyperthyroidism in London UK and Spain. Proceedings of the 15th ECVIM-CA congress; 2005 Sept 1–3; Glasgow, p 220.
- WARD, C.R. *et al.* Expression and inhibitory G proteins in adenomatous thyroid glands obtained from hyperthyroid cats. **American Journal of Veterinary Research**. 66: 1478, 2005.
- WARE, W. A. Hipertensão Arterial Sistêmica. In: NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, Cap.11, p.189-190, 2010.
- WARNE, J. P. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. **Journal of Endocrinology**. 177:351-5, 2003.
- YOUNG, W. F. Endocrine hypertension. In: KRONENBERG, H. M. *et al*, editors. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 505–537.
- YOUNG, W. F. Primary hyperaldosteronism: renaissance of a syndrome. **Clinical Endocrinology**. 66:607–618, 2007.
- ZAMAN, M. A.; OPARIL, S.; CALHOUM, D. A. Drugs targeting the renin-angiotensin aldosterone system. **Nature**. 1: 621-636, 2002.
- ZORAN, D. L. Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**. 40: 221–239, 2010.