

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

Frederico Aécio Carvalho Soares

**ALTERAÇÕES CARDIOCIRCULATÓRIAS EM CÃES COM
HIPERADRENOCORTICISMO**

Porto Alegre

2015

Frederico Aécio Carvalho Soares

**ALTERAÇÕES CARDIOCIRCULATÓRIAS EM CÃES COM
HIPERADRENOCORTICISMO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito para obtenção de título de Mestre

Orientador: Félix Hilário Díaz González

Linha de pesquisa: Patobiologia aplicada à Veterinária

Porto Alegre

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Soares, Frederico Aécio Carvalho
Alterações cardiocirculatórias em cães com
hiperadrenocorticismismo / Frederico Aécio Carvalho
Soares. -- 2015.
49 f.

Orientador: Félix Hilário Diaz González.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária,
Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias,
Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Síndrome de Cushing. 2. Cardiologia. 3.
Ecocardiograma. 4. Troponina I. 5. Pressão arterial.
I. González, Félix Hilário Diaz, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família, pelo apoio incondicional em todos os momentos.

Ao meu orientador, professor Félix González, pela oportunidade, atenção e auxílio durante a pesquisa, estando sempre disponível para qualquer esclarecimento.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, meu local de estudo há 10 anos.

Aos colaboradores do projeto, que foram fundamentais no planejamento e realização do mesmo.

A todos os profissionais que estiverem direta ou indiretamente envolvidos na pesquisa. Médicos veterinários do HCV-UFRGS, toda equipe do Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias, médicos veterinários endocrinologistas. Acredito que o trabalho em parceria é importantíssimo e um facilitador para o sucesso das pesquisas.

E, finalmente, aos animais, sejam os meus cães ou todos os pacientes que tive oportunidade de atender nestes quatro anos de formação, que contribuíram para o meu aprendizado e são fonte de inspiração e motivação para tentativa de produção científica que possa colaborar com a medicina veterinária.

Frederico Aécio Carvalho Soares

ALTERAÇÕES CARDIOCIRCULATÓRIAS EM CÃES COM
HIPERADRENOCORTICISMO.

Aprovado em 20 de março de 2015.

Prof. Dr. Félix Hilário Diaz González - UFRGS
Orientador e Coordenador da Comissão Avaliadora

Prof^a. Dr^a. Simone Tostes de Oliveira Stédile - UFPR
Membro da Comissão Avaliadora

Prof^a. Dr^a. Stella de Faria Valle - UFRGS
Membro da Comissão Avaliadora

Prof. Dr. Álan Gomes Pöppel - UFRGS
Membro da Comissão Avaliadora

RESUMO

O hiperadrenocorticismo (HAC) é uma das endocrinopatias mais comumente atendidas na rotina médica de cães e causa uma série de complicações sistêmicas. O objetivo do presente estudo foi identificar alterações cardiocirculatórias em cães com hiperadrenocorticismo no momento do diagnóstico. Além disso, avaliar se tais alterações são controladas com o tratamento da doença, correlacionar anormalidades cardiovasculares com parâmetros bioquímicos e hematológicos, contribuir para a compreensão e tratamento do HAC canino. Cães com diagnóstico de HAC foram submetidos a eletrocardiograma, ecodopplercardiograma, aferição de pressão arterial sistólica e análises sanguíneas. As anormalidades cardiovasculares mais comumente observadas nos cães foram elevação de pressão arterial moderada a severa, aumento da concentração sérica de troponina I e alterações ecocardiográficas relacionadas ao ventrículo esquerdo. Dentre todos os parâmetros comparados no momento do diagnóstico e após um período de tratamento clínico, apenas as alterações bioquímicas evidenciaram melhora significativa. O presente estudo conclui que cães com HAC devem ser submetidos a um controle adequado da pressão arterial e que as anormalidades causadas pelo hipercortisolismo podem levar a um remodelamento cardíaco associado à elevação da concentração sérica de troponina I.

Palavras-chave: síndrome de Cushing, cardiologia, ecocardiograma, troponina I, pressão arterial.

ABSTRACT

The hyperadrenocorticism (HAC) is one of the most common endocrine diseases at the routine of canine medicine and causes a series of systemic complications. The aim of the study was to identify cardiovascular changes in dogs with hyperadrenocorticism at diagnosis. In addition, to assess whether such changes are controlled with the treatment of the disease, to correlate cardiovascular abnormalities with biochemical and hematological parameters, and to contribute to the understanding and treatment of canine HAC. Dogs with HAC diagnosis underwent electrocardiography, echocardiography, systolic blood pressure measurement and blood tests. The most common cardiovascular abnormalities in dogs were moderate to severe blood pressure elevation, elevated serum troponin I concentration and echocardiographic changes related to left ventricle. Among all the parameters compared at the time of diagnosis and after a period of clinical treatment, only biochemical changes showed significant improvement. The present study concludes that dogs with HAC must be subjected to an adequate control of blood pressure and that the abnormalities caused by hypercortisolism may lead to a cardiac remodeling associated with increased serum concentration of troponin I.

Keywords: Cushing's syndrome, cardiology, echocardiogram, troponin I, blood pressure.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas da população de cães avaliada.....	32
Tabela 2 - Sinais clínicos relacionados ao sistema cardiorrespiratório observados no momento do diagnóstico.....	33
Tabela 3 - Parâmetros ecodopplercardiográficos alterados em cães com HAC no momento do diagnóstico.....	34
Tabela 4 - Parâmetros bioquímicos e de coagulação dos cães com HAC no momento diagnóstico.....	35
Tabela 5 - Parâmetros cardiocirculatórios em cães com HAC antes e após o tratamento.....	36
Tabela 6 - Parâmetros bioquímicos e de coagulação em cães com HAC antes e após o tratamento.....	37
Tabela 7 - Sinais clínicos cardiorrespiratórios de cães com HAC antes e após o tratamento.....	38
Tabela 8 - Arritmias cardíacas de cães com HAC antes e após o tratamento.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico
AE: átrio esquerdo
ALT: alanina aminotransferase
Ao: artéria aorta
BID: duas vezes ao dia
ECG: eletrocardiograma
EDTA-K2: etilenodiaminotetracético dipotássico
FA: fosfatase alcalina
FE: fração de ejeção
FI Ao: velocidade do fluxo aórtico
FI P: velocidade do fluxo pulmonar
FS: fração de encurtamento
Gr Ao: gradiente do fluxo aórtico
Gr P: gradiente do fluxo pulmonar
HAC: Hiperadrenocorticismismo
HAS: hipertensão arterial sistêmica
HHD: hiperadrenocorticismismo hipófise-dependente
IC: intervalo de confiança
SID: septo interventricular em diástole
SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona
PAS: pressão arterial sistólica
PVED: parede do ventrículo esquerdo em diástole
TA: tumores adrenocorticais
TP: tempo de protrombina
TTPA: tempo de tromboplastina ativada
VD: cavidade do ventrículo direito em diástole
VE: ventrículo esquerdo
VED: cavidade do ventrículo esquerdo em diástole
VES: cavidade do ventrículo esquerdo em sístole

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 HIPERADRENOCORTICISMO CANINO: ETIOLOGIA, CLASSIFICAÇÃO E SINAIS CLÍNICOS.....	12
2.2 HIPERADRENOCORTICISMO ATÍPICO.....	13
2.3 RISCOS VASCULARES.....	14
2.4 EFEITOS NA COAGULAÇÃO.....	15
2.5 DIAGNÓSTICO.....	16
2.6 TRATAMENTO.....	17
3 ARTIGO: Ecocardiograma, troponina I, pressão arterial sistólica e eletrocardiograma em cães com hiperadrenocorticismos.....	19
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
5 BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR.....	48

1 INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismismo (HAC) é uma das endocrinopatias mais comumente atendidas na rotina médica de cães. A maior exposição crônica a glicocorticóides consequente da síndrome causa uma constelação de sinais clínicos e anormalidades multissistêmicas (Peterson, 2007; Nelson, 2010). Em humanos, as complicações cardiovasculares do HAC são a maior causa de morbidade e mortalidade de pacientes com a doença (Sherlock et al., 2010). Trabalhos em medicina humana mostram que pacientes com HAC têm um risco cinco vezes maior do que a média da população de desenvolver doenças vasculares (Etxabe e Vazquez, 1994; Torpy et al., 2002), inclusive aqueles pacientes com a doença subclínica (Tauchmanová et al., 2002; Tsuiki et al., 2008).

Apesar de a hipertensão arterial sistêmica (HAS) ser relatada em 59 a 86% dos cães com HAC (Ortega et al., 1996; Hurley e Vaden, 1998; Goy-Thollot et al., 2002; Novellas et al., 2008), a literatura é pobre em medicina veterinária quanto às consequências e o controle da HAS nestes pacientes, além de sua influência no prognóstico e expectativa de vida de cães com a síndrome. São descritas diferentes alterações de remodelamento cardíaco em pacientes humanos com HAC, no entanto, a maioria dos trabalhos descreve um padrão de hipertrofia concêntrica relacionada à HAS (Muriesan et al., 2003; Marazuela et al., 2003; Baykan et al., 2008; Bayram et al., 2009; Toja et al., 2012; Rosário et al., 2010).

O uso de biomarcadores na rotina médica pode auxiliar na detecção de lesões cardíacas precoces e assim auxiliar no tratamento e determinação do prognóstico das diferentes doenças (Wess et al., 2010). As troponinas cardíacas são biomarcadores altamente sensíveis e específicos e sua liberação na corrente sanguínea ocorre em casos de isquemia e necrose cardíacas (Coudrey, 1998). A elevação de troponinas cardíacas na circulação já foi descrita em cães com alterações causadas por diferentes doenças, porém nunca foi estudada em pacientes com HAC. Em relação aos biomarcadores de lesão cardíaca na síndrome de Cushing, existem estudos apenas com os peptídeos natriuréticos atriais em cães (Vollmar et al., 1991) e cerebrais em humanos (Bassareo et al., 2010).

Alterações bioquímicas, principalmente aquelas relacionadas ao desenvolvimento de síndrome metabólica, são fatores que podem estar associados ao risco cardiovascular nos pacientes humanos com HAC (Pivonello et al., 2007; Sharma e Nieman, 2011). Outro fator associado é uma possível tendência a hipercoagulabilidade. Apesar de alterações de agregação plaquetária e coagulação secundárias ao HAC serem bem definidas em medicina humana (Van der Pas et al., 2013), existem poucos trabalhos a respeito em medicina veterinária e os resultados são controversos (Klose et al., 2011; Rose et al., 2013), além de nenhum trabalho ainda ter avaliado se existe alguma associação entre estas alterações e as anormalidades cardíacas causadas pela doença.

O objetivo do presente estudo foi identificar alterações cardiocirculatórias em cães com hiperadrenocorticismo no momento do diagnóstico. Além disso, o estudo tem como objetivos adicionais: avaliar se tais alterações são controladas com o tratamento da doença, correlacionar estas alterações com parâmetros bioquímicos e hematológicos, contribuir para a compreensão e tratamento do HAC canino e encorajar o uso de biomarcadores para determinação de lesão cardíaca em medicina veterinária.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hiperadrenocorticismo canino: etiologia, classificação e sinais clínicos

O HAC, também conhecido como Síndrome de Cushing, é uma doença caracterizada por sinais clínicos resultantes da exposição crônica ao excesso de corticóides. A doença pode ser causada por um tumor funcional da hipófise, secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), chamado de HAC hipófise-dependente (HHD) e que corresponde a 80-85% dos casos; por tumores adrenocorticais (TA), chamado de adeno-dependente e que corresponde a 15-20% dos casos; ou ainda pode ser iatrogênica. A doença ocorre geralmente em cães de pequeno porte, com idade média acima dos seis anos e entre as raças predispostas estão Poodle e Dachshund (Panciera e Kerr, 2007; Nelson, 2010).

Os sinais clínicos e alterações de exame físico encontrados na síndrome

são poliúria, polidipsia, polifagia, ofegos, aumento de volume abdominal, alopecia, fraqueza, atrofia epidérmica, comedões, hiperpigmentação, hepatomegalia, emaciação, atrofia testicular/anestro, calcinose cutânea e paralisia do nervo facial (Feldman e Nelson, 2004; Nelson, 2010; Melián et al., 2011).

Várias complicações médicas podem se desenvolver secundariamente à exposição prolongada ao excesso de glicocorticóides e muitas delas estão relacionadas aos riscos cardiovasculares. Entre as principais complicações da síndrome estão hipertensão arterial sistêmica, intolerância a glicose e diabetes mellitus, obesidade, hiperlipidemia, coagulopatias, síndrome metabólica, osteoporose e distúrbios cognitivos (Arnaldi et al., 2003; Witek et al., 2012). Talvez o mais preocupante seja o tromboembolismo pulmonar. Os fatores que predispõe ao desenvolvimento de tromboembolismo pulmonar em cães com HAC incluem a inibição da fibrinólise, hipertensão sistêmica, glomerulonefropatia com perda de proteínas, diminuição das concentrações séricas de antitrombina III, aumento nas concentrações de vários fatores de coagulação e aumento no valor de hematócrito (Nelson, 2010).

2.2 Hiperadrenocorticism atípico

Os pacientes com HAC atípico são aqueles que apresentam um quadro clínico compatível com a síndrome, porém os testes endócrinos são persistentemente normais ou duvidosos. Acredita-se que a causa seja um desequilíbrio de um ou mais hormônios esteroides adrenocorticais intermediários da síntese de cortisol. A deficiência relativa nas enzimas necessárias à síntese do cortisol causaria acúmulos de precursores esteroidais, que poderiam ser responsáveis por causar os sinais clínicos ou desviados para vias metabólicas alternativas e causar excessos em outros hormônios esteroides, como a androstenediona (Nelson, 2010). Outra hipótese é que a maior produção de outros esteroides promova uma competição por ligação às globulinas ligadoras de corticoesteroides, deixando o cortisol mais livre de ligação a essas proteínas, e desta forma, mais disponível nos sistemas para entrar nas células e ativar o receptor de glicocorticóide, o que justifica os sinais de hipercortisolismo crônico,

mesmo na presença de concentrações séricas adequadas do cortisol nos testes endócrinos.

2.3 Riscos vasculares

Trabalhos em medicina humana mostram que pacientes com HAC têm um risco cinco vezes maior do que a média da população de desenvolver doenças vasculares (Etxabe e Vazquez, 1994; Torpy et al., 2002). Hipertensão arterial, intolerância a glicose, diabetes mellitus, dislipidemia e obesidade visceral são fatores de risco comuns em pacientes com HAC (Sharma e Nieman, 2011). Entre 50 a 80% das pessoas com HAC têm HAS (Etxabe e Vazquez, 1994; Magiakou et al., 1997; Boscaro et al., 2001). Em cães, relatos evidenciam que 59 a 86% dos pacientes com HAC tem HAS (Ortega et al., 1996; Hurley e Vaden, 1998; Goy-Thollot et al., 2002; Novellas et al., 2008). Embora não esteja totalmente elucidado como o hipercortisolismo leva à HAS, diferentes mecanismos são descritos: os efeitos mineralocorticoides do cortisol, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), maior síntese de angiotensinogênio, e a ação do cortisol na vasculatura periférica (Fraser et al., 1989; Magiakou et al., 2006). O SRAA é um sistema enzimático-peptídico sintetizado tanto na circulação como nos tecidos e é responsável por potente mecanismo vasoconstritor. A angiotensina II (principal peptídeo ativo do sistema) atua nos receptores AT2 e, principalmente, no receptor AT1, encontrado em músculo liso vascular, fígado, rins, coração, pulmões, córtex da adrenal, pituitária e cérebro (Borgheresi, 2006).

Estudos de ecodopplercardiografia em medicina humana têm mostrado que o HAC causa diversas alterações, principalmente espessamento de septo interventricular e hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, afetando as funções sistólica e diastólica deste ventrículo (Muiesan et al., 2003; Baykan et al., 2008; Bayram et al., 2009; Toja et al., 2012). Estas alterações justificam a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com HAC, que na grande maioria das vezes é secundária à cardiomiopatia hipertrófica. No entanto, existem relatos de pacientes com cardiomiopatia dilatada, caracterizada por uma hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo. Os possíveis mecanismos

etiológicos sugeridos nestes casos são o acúmulo de lipídeos e derivados em torno do, e no próprio miocárdio, associadas ao hipercortisolismo (Marazuela et al., 2003; Rosário et al., 2010). Um recente estudo avaliando a função ventricular esquerda de cães com HAC através de ecocardiografia convencional e *speckle-tracking* bidimensional, evidenciou maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda comparada a um grupo controle, sem associação com HAS. Além disso, o estudo através de *speckle-tracking*, técnica de imagem que avalia a deformação miocárdica durante o ciclo cardíaco, revelou um decréscimo de função sistólica não detectado através de ecocardiografia convencional (Chen et al., 2014).

Os biomarcadores de lesão cardíaca são amplamente utilizados em medicina humana e tiveram sua importância em medicina veterinária evidenciada nos últimos anos. Dentre eles, podem ser citados com destaque os peptídeos natriuréticos e as troponinas cardíacas (Boswood, 2009; Van Kimmenade e Januzzi, 2009). As troponinas cardíacas I e T estão presentes em altas concentrações dentro dos miócitos cardíacos e sua liberação na corrente sanguínea ocorre em casos de isquemia e necrose cardíacas (Coudrey, 1998). A elevação de troponinas cardíacas já foi descrita em cães com alterações causadas por diferentes doenças, como miocardite (Diniz et al., 2007), cardiomiopatia dilatada (Wess et al., 2010) e degeneração valvar mixomatosa (Ljungvall et al., 2010). Em humanos, foi evidenciado que o peptídeo natriurético cerebral pode ser utilizado como biomarcador de disfunção cardiovascular em pacientes adolescentes do sexo feminino com Síndrome de Cushing (Bassareo et al., 2010).

2.4 Efeitos na coagulação

A ativação do SRAA devido ao hipercortisolismo é uma das possíveis causas da HAS em pacientes com HAC. A angiotensina II é capaz de induzir fisiologicamente a ativação de plaquetas, possivelmente devido as suas propriedades vasoconstritoras (Brown e Vaughan, 2000; Larsson et al., 2000). As células endoteliais produzem uma série de moléculas capazes de inibir a coagulação e a reatividade plaquetária e modular a fibrinólise, sendo que uma exposição crônica a altos valores de pressão arterial pode causar disfunção

endotelial, induzindo uma atividade pró-coagulante (Carvalho et al., 2001).

Apesar de alterações de agregação plaquetária secundárias ao HAC serem bem definidas em medicina humana (Van der Pas et al., 2013), existem poucos trabalhos a respeito em medicina veterinária. Klose et al. (2011), avaliando tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), fibrinogênio e tromboelastografia não encontraram diferença significativa entre cães hígidos e com HAC. Rose et al. (2013), no entanto, encontraram evidência de hipercoagulabilidade em 80% dos cães com HAC, avaliados através de tromboelastografia. Estes resultados controversos podem ser devido à pequena amostra avaliada, fato citado nos dois estudos como uma limitação. Outro estudo mostrou também uma tendência a hipercoagulabilidade nos cães com HAC antes e mesmo após o tratamento da síndrome com trilostano (Park et al., 2013). Além disso, nenhum trabalho ainda avaliou se existe alguma associação entre estas alterações e as alterações cardíacas causadas pela doença.

2.5 Diagnóstico

Antes de considerar a realização de testes funcionais para o HAC, é importante reconhecer os sinais clínicos e alterações bioquímicas que estão associadas à síndrome (Gilor et al., 2011). Assim, o paciente com suspeita de HAC deve ser submetido a uma série de exames de triagem: hemograma completo, perfil bioquímico sérico e urinálise. A hipercortisolemia geralmente causa leucocitose por neutrofilia, eosipenia, linfopenia, trombocitose, aumento na atividade de fosfatase alcalina (FA), aumento na atividade de alanina aminotransferase (ALT), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, hiperglicemia, hipostenúria ou isostenúria, infecção do trato urinário e proteinúria (Feldman e Nelson, 2004; Peterson, 2007; Nelson, 2010). Aumento da atividade sérica de FA é o achado bioquímico mais comum em cães com HAC, presente em cerca de 90% dos casos (Gilor et al., 2011). Outras alterações ainda encontradas, porém com menor frequência são: eritrocitose, hipofosfatemia, hipernatremia, hipocalemia e glicosúria (Gilor et al., 2011).

Dentre os exames de diagnóstico por imagem, a ultrassonografia abdominal

é útil para confirmação do diagnóstico presuntivo e auxílio na localização do distúrbio (HHD ou TA). A diferenciação entre o HHD e o TA é importante para determinação do prognóstico e plano de tratamento (Gilor et al., 2011) e, além de auxiliar nesta identificação, a ultrassonografia auxilia no diagnóstico diferencial de outras doenças (Benckroun et al., 2010; Melián et al., 2011) As alterações comumente encontradas são adrenomegalia bilateral (HHD), massa na adrenal (TA), hepatomeglia, fígado hiperecogênico e distensão da vesícula urinária. Exames radiográficos podem evidenciar alterações como hepatomegalia, distensão da vesícula urinária e calcificação de traquéia e brônquios. A tomografia computadorizada e ressonância magnética podem ser utilizadas para avaliação de macroadenoma da glândula pituitária, e para avaliação do tamanho e simetria das glândulas adrenais (Nelson, 2010).

Os exames iniciais são utilizados para confirmar a suspeita da doença, porém não são específicos para HAC, assim, testes endócrinos são necessários para o diagnóstico definitivo (Gilor et al., 2011). Os principais testes utilizados são o teste de estimulação pelo ACTH e o teste de supressão com baixa dose de dexametasona. A mensuração de cortisol plasmático total por si só não tem valor diagnóstico do HAC. O teste de supressão com alta e baixa dose de dexametasona e a concentração do ACTH endógeno basal são testes discriminatórios para identificar a etiologia da doença (HHD ou TA) (Nelson, 2010).

2.6 Tratamento

O tratamento definitivo para HHD necessita hipofisectomia ou radioterapia. No caso de TA, existe a possibilidade de adrenalectomia. No entanto, devido à questão financeira e riscos que estes procedimentos envolvem, grande parte dos proprietários opta por um tratamento farmacológico para a doença. A terapia reduz a hiperfunção adrenal e ajuda a controlar os sinais clínicos de hipercortisolemia (Shermerhorn, 2009).

Os fármacos mais comumente utilizados neste caso são o mitotano, um agente citotóxico responsável pela destruição das células do córtex adrenal; e o trilostano, um inibidor da 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase, que interfere nos

mecanismos de produção e liberação de cortisol pelo córtex adrenal (Papich, 2009). O trilostano tem uma eficácia de aproximadamente 80% e pode controlar os efeitos do HAC em cães por prolongados períodos de tempo (Nelson, 2010). Além disso, apresenta como vantagens uma menor incidência de efeitos colaterais quando comparado ao mitotano (Reine, 2007) e o fato de seu efeito ser reversível, o que permite uma rápida recuperação da função adrenal em caso de superdose (Shermerhorn, 2009). É importante que o proprietário do cão esteja ciente de que o tratamento medicamentoso não é definitivo e que o trilostano é um fármaco oneroso.

O trilostano é indicado para tratamento de HHD e TA (Shermerhorn, 2009), sendo utilizado com uma dose inicial de 0,5 a 1 mg/kg BID (Nelson, 2010). Para a monitoração do tratamento, deve ser feito teste de estimulação com ACTH entre sete e 28 dias após o início do tratamento e, se necessário, deve ser feito um reajuste na dose do fármaco (Reine, 2007).

Os objetivos do tratamento são basicamente a melhora clínica sem a progressão da doença, evitando inclusive suas complicações. Para obter isso, é fundamental o monitoramento do histórico, exame físico, parâmetros hematológicos, bioquímicos, urinários e endócrinos, além da colaboração do tutor do cão, que deve estar ciente de suas responsabilidades ao seguir as orientações do médico veterinário (Reine, 2007). Assim que o controle for obtido, devem ser realizados testes de estimulação com ACTH a cada 3-4 meses para acompanhamento da doença e da efetividade do tratamento (Nelson, 2010).

3 Ecocardiograma, troponina I, pressão arterial sistólica e eletrocardiograma em cães com hiperadrenocorticismo

Echocardiogram, troponin I, systolic blood pressure and eletrocardiogram in dogs with hyperadrenocorticism

*Artigo formatado de acordo com as normas do periódico *Research in Veterinary Science*

RESUMO

O hiperadrenocorticismo (HAC) afeta diversos sistemas, entre eles o cardiovascular. O objetivo do estudo foi identificar alterações cardiocirculatórias em cães com HAC no momento do diagnóstico, além de verificar os mesmos parâmetros após um período inicial de tratamento. Vinte e seis cães com HAC foram submetidos a eletrocardiograma, ecodopplercardiograma, aferição de pressão arterial sistólica, dosagem de troponina I, avaliação bioquímica e de parâmetros relacionados à coagulação. Os resultados evidenciaram valores de pressão arterial sistólica compatíveis com risco de moderado a alto na maioria dos pacientes. Diferentemente dos parâmetros bioquímicos, os parâmetros de coagulação e a pressão arterial não apresentaram alteração significativa com o início do tratamento. As principais alterações ecocardiográficas foram relacionadas ao ventrículo esquerdo, como inversão do padrão de relaxamento, hipertrofia concêntrica e insuficiência mitral. Estas alterações demonstram a possibilidade de remodelamento cardíaco secundário ao HAC e podem estar associadas à elevação da concentração sérica de troponina I.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing, hipercortisolismo, hemostasia, biomarcadores.

1. Introdução

O hiperadrenocorticismismo (HAC) é uma das endocrinopatias mais comumente atendidas na rotina médica de cães. O hipercortisolismo consequente da síndrome causa uma constelação de sinais clínicos e anormalidade multissistêmicas (Peterson, 2007; Nelson, 2010). As complicações cardiovasculares do HAC são a maior causa de morbidade e mortalidade em humanos com a doença (Etxabe e Vazquez, 1994; Lindholm et al., 2001; De Leo et al., 2010), e ocorrem inclusive em pacientes subclínicos (Tauchmanová et al., 2002; Tsuiki et al., 2008).

Sabe-se que os cães com HAC podem desenvolver hipertensão arterial sistêmica e que existe risco de tromboembolismo pulmonar, porém é pouco esclarecida a fisiopatologia destas alterações e sua influência na estrutura cardíaca. As troponinas cardíacas são biomarcadores com alta sensibilidade e especificidade para dano de células miocárdicas em humanos e cães (Coudrey, 1998; Wess et al., 2010). Altas concentrações de troponina I já foram descritas em diversas doenças em cães, porém ainda não foram estudadas em pacientes com HAC.

O objetivo principal do estudo foi identificar alterações cardiocirculatórias em cães com hiperadrenocorticismismo no momento do diagnóstico. Além disso, avaliar se tais alterações são controladas com o tratamento da doença e correlacionar estas alterações com parâmetros bioquímicos e hemostáticos.

2. Materiais e métodos

2.1 Seleção de pacientes

Trinta e um cães atendidos por um serviço oficial de endocrinologia veterinária no período entre agosto de 2013 e julho de 2014 foram incluídos no estudo. O diagnóstico foi baseado no histórico, sinais clínicos, exame físico, patologia clínica, ultrassonografia abdominal e testes endócrinos compatíveis com HAC. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (processo número 25424 – CEUA/UFRGS) e a participação dos cães foi autorizada através de termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos tutores. Os pacientes foram avaliados através de exame físico, aferição da pressão arterial sistólica (PAS), eletrocardiograma (ECG), ecodopplercardiograma e análises sanguíneas (hemograma,

testes bioquímicos, testes de coagulação e concentração sérica de troponina I). Foram realizadas duas avaliações, a primeira no momento do diagnóstico (antes de iniciar tratamento) e a segunda em um período de três a quatro meses após início do tratamento para o HAC. Todos os pacientes fizeram tratamento com trilostano e a dose foi estabelecida pelo médico veterinário endocrinologista de acordo com o quadro clínico do paciente. Pacientes com comorbidades ou submetidos a tratamentos que poderiam alterar os parâmetros avaliados, foram excluídos do estudo.

2.2 Aferição da pressão arterial sistólica

A aferição da PAS foi o primeiro exame realizado, após um período de cerca de dez minutos para adaptação dos cães ao ambiente e aos examinadores, utilizando método de ultrassonografia Doppler (Medmega DV610) e seguindo as regras de padronização previamente estabelecidas pelo consenso do *American College of Veterinary Internal Medicine* (Brown et al., 2007). Foram feitas seis aferições da PAS, sendo que a primeira foi descartada e o valor médio das outras cinco foi considerado para análise estatística.

2.3 Ecodopplercardiograma

Para a realização do ecodopplercardiograma (Esaote Mylab 40 Vet, transdutores setoriais de frequência 2-5 e 6-8 MHz), os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e direito em mesa apropriada. Foram utilizados modo unidimensional, bidimensional e Doppler (colorido, pulsado e contínuo). Em cada exame foram avaliados: átrio direito; átrio esquerdo (AE); diâmetro da artéria aorta (Ao); a relação AE/Ao; a espessura diastólica do septo interventricular (SID) e da parede livre do ventrículo esquerdo (PVED); a cavidade do ventrículo esquerdo em sístole (VES) e diástole (VED) e do ventrículo direito em diástole; a fração de encurtamento (FS); a fração de ejeção (FE); os fluxos sanguíneos nas valvas mitral, tricúspide, aórtica e pulmonar. A função diastólica foi avaliada pelo padrão de enchimento ventricular esquerdo, através da velocidade das ondas E e A. Estes dados foram comparados aos valores de referência para caninos de acordo com o peso e a raça do animal (Boon, 2005).

2.4 Eletrocardiograma

Para a realização do ECG, os pacientes foram posicionados em decúbito lateral direito, sem contenção farmacológica, conforme padronização estabelecida (Tilley, 1992). O traçado eletrocardiográfico foi registrado nas derivações I, II, III, aVR, aVL e aVF, e as derivações pré-cordiais (rV2, V2, V4 e V10), utilizando aparelho de eletrocardiografia computadorizado (ECG-PC TEB). Em cada exame, foram avaliados ritmo cardíaco, frequência cardíaca, duração e amplitude da onda P, intervalo PR, duração do complexo QRS, amplitude da onda R e da onda T, intervalo QT, segmento ST e eixo elétrico. Para a análise estatística, foram considerados o ritmo e a frequência cardíaca.

2.5 Análises sanguíneas

A coleta de amostras de sangue foi feita através de punção venosa jugular a vácuo, após antissepsia adequada do local, com auxílio de agulha 21G. As amostras foram coletadas em tubos com citrato de sódio tamponado a 3,2%, tubos com etilenodiaminotetracético dipotássico (EDTA-K2) e tubos sem anticoagulante. Os animais estavam em jejum alimentar de 12 horas no momento da coleta.

As amostras dos tubos com citrato de sódio tamponado a 3,2% foram centrifugadas imediatamente após a coleta e o plasma foi refrigerado para análise em duplicata para análise dos tempos de protrombina (TP) e tromboplastina parcial ativada (TTPA) em até 2 horas após a coleta, com kits HemoStat Tromboplastin-SI e HemoStat aPTT-EL (In Vitro Diagnostica).

As amostras dos tubos com EDTA foram utilizadas para realização de hemograma (Procyte DX Hematology Analyzer, Idexx Laboratories). A contagem diferencial e análise do esfregaço sanguíneo foram feitos através de microscopia óptica. A determinação de fibrinogênio plasmático foi feita através precipitação pelo calor a 56°C (Eckersal, 2008). A contagem de plaquetas e o fibrinogênio foram os parâmetros considerados para análise estatística.

As amostras dos tubos sem anticoagulante, após retração do coágulo por 30 minutos, foram centrifugadas por 10 minutos para obtenção de soro. Uma alíquota foi destinada à determinação de albumina, alanina aminotransferase (ALT), cálcio total, colesterol total, creatinina, fosfatase alcalina (FA), fósforo, fructosamina, glicose, ureia e triglicerídeos, através de método colorimétrico enzimático (Labtest Diagnostica, Lagoa Santa, MG) em espectrofotômetro automático (CM 200, Wiener Lab Group, Argentina).

Outra alíquota, conservada a -20°C, foi destinada a determinação da troponina I (Opus Plus, Boehringer Diagnostica), através de técnica imunométrica, previamente validada em cães (Schober et al., 1999; Schober et al., 2002).

2.6 Análise estatística

A análise estatística foi feita no programa SPSS v. 18.0. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e o desvio padrão (quando sua distribuição foi simétrica) ou mediana, mínimo e máximo (quando assimétrica). Foram estimadas as variáveis categóricas pelo intervalo de 95% de confiança para a proporção e as quantitativas pelo intervalo de 95% de confiança para a média. As variáveis quantitativas foram comparadas entre os momentos pré e pós-tratamento pelo teste t de Student para amostras emparelhadas. Variáveis assimétricas foram comparadas através de teste Wilcoxon. Para comparar as variáveis categóricas pré e pós foi utilizado teste de McNemar. Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas. Teste de correlação de Pearson foi utilizado para comparar os parâmetros cardiocirculatórios entre si e com os demais parâmetros avaliados.

3. Resultados

3.1 Pacientes selecionados

Um total de 31 cães foi avaliado, sendo que 26 pacientes foram considerados adequados para inclusão no estudo e suas características demográficas estão apresentadas na Tabela 1. Dos 26 cães, dois (8%) tinham diagnóstico de HAC por tumor adrenal e os outros 24 (92%) de HAC hipófise-dependente. Cinco pacientes foram excluídos devido à presença de comorbidades que poderiam alterar os parâmetros avaliados no estudo, quatro devido a degeneração valvar mixomatosa e um devido a diabetes mellitus. Os sinais clínicos relacionados ao sistema cardiorrespiratório no momento diagnóstico estão descritos na Tabela 2.

Dos 26 pacientes que fizeram a primeira avaliação, 15 foram avaliados em um segundo momento, entre três e quatro meses após o início do tratamento. Os motivos para não inclusão de pacientes na segunda avaliação foram: óbito e tratamentos que

poderiam influenciar a avaliação. Cinco pacientes foram a óbito no período entre a primeira e a segunda avaliação. Não houve diferença significativa entre os parâmetros avaliados nestes pacientes que foram a óbito quando comparados a todo o grupo no momento do diagnóstico, no entanto, todos eles apresentaram elevação na concentração sérica de troponina I. Dois destes pacientes foram encaminhados para necropsia, que confirmou o diagnóstico de hiperadrenocorticismo (um por carcinoma cortical de adrenal e outro por macroadenoma corticotrófico). O paciente com macroadenoma corticotrófico apresentou congestão e edema pulmonar.

3.2 Pressão arterial sistólica

A média e desvio padrão da PAS dos cães no momento do diagnóstico foi $176,1 \pm 35,2$ mmHg. Considerando os valores referenciados para caninos (Brown et al., 2007), sete pacientes (26,9%) apresentam valor de PAS normal, menores do que 150 mmHg. Dezenove pacientes (73,1%, IC 95%: 54,8 a 91,3%) apresentaram valor de PAS acima do considerado normal para a espécie canina no momento do diagnóstico. Destes, três (11,5%) com valor compatível com risco leve de dano aos órgãos (entre 150 a 159 mmHg); oito (30,8%) com valor compatível com risco moderado de dano aos órgãos (160 a 179 mmHg); e oito (30,8%) com valor compatível com risco alto de dano aos órgãos (acima de 180 mmHg).

3.3 Ecodopplercardiograma

Os parâmetros alterados do ecodopplercardiograma estão apresentados na tabela 3, de acordo com os valores de referência estabelecidos para o peso (Boon, 2005).

3.4 Eletrocardiograma

Arritmias cardíacas, seja distúrbios de frequência, formação ou condução do impulso elétrico cardíaco, foram detectadas em 12 cães (46,15%, intervalo de confiança [IC] 95%: 25,6 a 66,7%). Em três cães (11,5%) o traçado eletrocardiográfico evidenciou distúrbios de formação do impulso elétrico cardíaco, caracterizadas por complexos prematuros (extrassístoles) de origem ventricular (dois, 7,7%) ou supraventricular (um, 3,8%). Em quatro cães (15,4%) foi detectada taquicardia sinusal e em cinco cães (19,2%)

foram detectados períodos de parada e/ou bloqueio sinusal. A frequência cardíaca média dos pacientes foi $119,04 \pm 30,46$ bpm. Dentre os 14 pacientes com ritmo cardíaco considerado normal (fisiológico), um apresentou ritmo sinusal e 13 apresentaram arritmia sinusal.

3.5 Troponina I

A média de concentração sérica de troponina I foi 0,19 ng/mL (0,006 a 1,58 ng/mL). Utilizando como referência valores de troponina I de um grupo controle de estudo que utilizou os mesmos métodos do presente trabalho (Neuwald, 2013), foi possível verificar que 17 pacientes (65,4%, IC 95%: 45,8 a 85%) com hiperadrenocorticismismo apresentaram concentração sérica de troponina I acima da média normal (0,052 ng/mL). A troponina I apresentou correlação positiva com peso corporal ($P=0,000$; $r=0,645$), VD ($P=0,000$; $r=0,647$), SID ($P=0,001$; $r=0,606$), PVED ($P=0,000$; $r=0,664$), velocidade de fluxo aórtico ($P=0,004$; $r=0,590$), gradiente de fluxo aórtico ($P=0,000$; $r=0,697$), diâmetro de aorta ($P=0,012$; $r=0,484$) e VED ($P=0,030$; $r=0,425$). Dentre os 17 pacientes com elevação de troponina I, oito (47%) não apresentaram alterações ecocardiográficas compatíveis com hipertrofia de parede livre do ventrículo esquerdo e/ou septo interventricular.

3.6 Análises sanguíneas

Os parâmetros relacionados às análises bioquímicas e de coagulação dos pacientes estão apresentados na tabela 4.

Quanto aos parâmetros relacionados à coagulação, 15 pacientes (57,6%) apresentaram alterações em contagem de plaquetas, sendo 14 (53,8%) com trombocitose e um com trombocitopenia. Treze pacientes (50%) apresentaram valores alterados de TTPA, sendo onze (42,3%) abaixo e dois (7,7%) acima do considerado normal para a espécie canina (Kaneko et al., 2008). Todos os pacientes apresentaram valores de TP e fibrinogênio dentro dos parâmetros considerados normais. Não houve correlações importantes entre os parâmetros cardiocirculatórios e os parâmetros bioquímicos e de coagulação.

3.7 Comparação pré e pós- tratamento

As tabelas 5 e 6 mostram, respectivamente, a comparação de parâmetros cardiocirculatórios e bioquímicos / coagulação dos pacientes entre os períodos pré e pós-tratamento do HAC. Entre os quinze pacientes que fizeram as duas avaliações, os sinais clínicos relacionados ao sistema cardiorrespiratório e os tipos de arritmia cardíaca estão expressos nas tabelas 7 e 8, respectivamente.

4. Discussão

Em cães, relatos evidenciam que 59 a 86% dos pacientes com HAC tem HAS (Ortega et al., 1996; Hurley e Vaden, 1998; Goy-Thollot et al., 2002; Novellas et al., 2008). Embora não esteja totalmente elucidado como o hipercortisolismo leva à HAS, diferentes mecanismos são descritos: os efeitos mineralocorticoides do cortisol, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), maior síntese de angiotensinogênio, e a ação do cortisol na vasculatura periférica (Fraser et al., 1989; Magiakou et al., 2006). O presente estudo evidencia um percentual semelhante aos estudos prévios em relação aos cães com valores elevados de PAS compatíveis com HAS e, ainda, mostra que a maioria dos pacientes apresenta valores de HAS que, se constantes, representariam risco de dano aos órgãos moderado a alto. Trabalhos em medicina humana evidenciam que a HAS persiste em 25 a 55,6% dos pacientes adultos com HAC após tratamento e remissão através de cirurgia (Fallo et al., 1996; Faggiano et al., 2003). O presente estudo não evidenciou alterações significativas de PAS comparando o momento do diagnóstico a um período de três a quatro meses de tratamento com trilostano, assim como outros estudos que monitoraram a pressão arterial de cães com HAC após tratamento (Smets et al., 2012; Goy Thollot et al., 2002).

O fato de a maior parte dos pacientes com HAC apresentar valores de PAS compatíveis com HAS de moderada a grave, além de a PAS não reduzir significativamente com o controle da doença na maioria dos pacientes, reforçam a importância e necessidade de controle da pressão arterial com fármacos anti-hipertensivos nos cães com HAC antes e após o tratamento e estabilização da doença. Os inibidores da ECA, como o enalapril, são fármacos adequados para o controle da pressão arterial nestes cães, pois um dos fatores envolvidos na fisiopatologia da HAS em

pacientes com HAC é a ativação do SRAA. Além de ser um anti-hipertensivo, os inibidores da ECA na insuficiência cardíaca congestiva, alteração que também pode ser desenvolvida nos pacientes com HAC devido ao remodelamento cardíaco. É importante lembrar que, mesmo seguindo todas as recomendações do consenso em hipertensão arterial de cães e gatos (Brown et al., 2007), trabalhos mostram que alguns pacientes podem sofrer influência do ambiente como fator de estresse e ansiedade no momento do exame (Hoglund et al., 2012; Soares et., 2012).

Estudos em medicina humana evidenciam que pacientes com HAC têm um risco cinco vezes maior do que a média da população de desenvolver doenças vasculares (Etxabe e Vazquez, 1994; Torpy et al., 2002). Além da hipertensão arterial, fatores como intolerância a glicose, dislipidemia e obesidade visceral estão envolvidos como fatores de risco vascular nos humanos com HAC (Pivonello et al., 2007; Sharma e Nieman, 2011). Um estudo longitudinal em humanos com a doença evidenciou que estas alterações não regridem em mais da metade dos pacientes em um período de um ano após tratamento (Faggiano et al., 2003). Os parâmetros bioquímicos mais comumente alterados nos cães do presente estudo foram aumentos de ALT, FA e colesterol, conforme já descrito na literatura (Feldman e Nelson, 2004; Peterson, 2007; Nelson, 2010). Estes parâmetros, no entanto, apresentaram uma redução estatisticamente significativa após o período de tratamento.

Outro possível fator de risco associado aos acidentes vasculares em HAC é a tendência a hipercoagulabilidade. Apesar de alterações de agregação plaquetária secundárias ao HAC serem bem definidas em medicina humana (Van der Pas et al., 2013), existem poucos estudos a respeito em medicina veterinária. Klose et al. (2011), avaliando TP, TTPA, fibrinogênio e tromboelastografia não encontrou diferença significativa entre cães com e sem HAC. Rose et al. (2013), no entanto, encontraram evidência de hipercoagulabilidade em 80% dos cães com HAC, avaliados através de tromboelastografia. Estes resultados controversos podem ser devido à pequena amostra avaliada, fato citado nos dois estudos como uma limitação. Entre os fatores avaliados relacionados à coagulação no presente estudo, pelo menos 50% dos pacientes apresentou na primeira avaliação algum parâmetro alterado relacionado a uma tendência de hipercoagulabilidade (aumento de plaquetas e/ou redução do TTPA). Diferentemente dos parâmetros bioquímicos, os parâmetros de coagulação não apresentaram alteração significativa após o tratamento e também não apresentaram correlação com alterações cardíacas. Park et al. (2013) já haviam verificado uma tendência de hipercoagulabilidade

antes e após o tratamento da síndrome com trilostano em cães.

Os biomarcadores de lesão cardíaca são amplamente utilizados em medicina humana e tiveram sua importância em medicina veterinária evidenciada nos últimos anos, sendo as troponinas e peptídeos natriuréticos os mais estudados. Em relação aos biomarcadores de lesão cardíaca em pacientes com HAC, foi evidenciado que o peptídeo natriurético cerebral pode ser utilizado como biomarcador de disfunção cardiovascular em pacientes humanos adolescentes do sexo feminino com Síndrome de Cushing (Bassareo et al., 2010). Um estudo avaliando cães com diferentes doenças não evidenciou aumento de peptídeos natriuréticos atriais em cães com HAC (Vollmar e Reusch, 1991). No presente estudo, a média da concentração de troponinas cardíacas entre os cães com HAC foi elevada, quando comparada a estudos com grupos de cães hígidos (Ljungvall et al., 2010; Wess et al., 2010; Neuwald, 2013). As troponinas cardíacas I e T estão presentes em altas concentrações dentro dos miócitos cardíacos e sua liberação na corrente sanguínea ocorre em casos de isquemia e necrose cardíacas (Coudrey, 1998). A elevação de troponinas cardíacas já foi descrita em cães com alterações causadas por diferentes doenças, como miocardite (Diniz et al., 2007), cardiomiopatia dilatada (Wess et al., 2010) e degeneração valvar mixomatosa (Ljungvall et al., 2010). O fato de 47% dos pacientes do presente estudo com elevação de troponina I não apresentar alterações ecocardiográficas compatíveis com hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo, evidencia que este biomarcador pode ser um avaliador precoce de dano ao miocárdio em cães com HAC, no entanto, para confirmar esta hipótese seria necessário um maior tempo de acompanhamento dos pacientes durante o tratamento.

Yiu et al. (2012), além de padrões ecocardiográficos, avaliou a fibrose de miocárdio através de ecocardiografia tecidual em humanos com HAC e evidenciou aumento de fibrose de miocárdio independente da hipertrofia ventricular esquerda. Schober et al., (2002) relataram graus variáveis de fibrose, necrose, hemorragia e edema de miocárdio em cães com alto nível de troponina cardíaca que morreram devido a dilatação vólculo-gástrica. A troponina é um biomarcador de lesão miocárdica, sendo assim, é possível que o aumento de liberação de troponina I em cães com HAC esteja relacionado à fibrose miocárdica e remodelamento cardíaco. Acredita-se que a fibrose miocárdica também esteja relacionada ao aumento de troponina I em felinos com cardiomiopatia hipertrófica (Herndon et al., 2002). O fato de a espessura de parede livre do ventrículo esquerdo possuir correlação positiva com a troponina I no presente estudo reforça esta possibilidade.

Existem poucas informações sobre alterações estruturais no coração de cães com HAC. Estudos de ecodopplercardiografia em humanos têm demonstrado que o HAC causa diversas alterações, principalmente espessamento de septo interventricular e hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, afetando as funções sistólica e diastólica desta câmara (Muiesan et al., 2003; Baykan et al., 2008; Bayram et al., 2009; Toja et al., 2012). Estas alterações justificam a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com HAC, que na grande maioria das vezes é secundária à hipertrofia concêntrica. No entanto, existem relatos de pacientes com cardiomiopatia dilatada, caracterizada por uma hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo. Os possíveis mecanismos etiológicos sugeridos nestes casos são a acumulação de lipídeos e derivados em torno e no próprio miocárdio, associadas ao hipercortisolismo (Marazuela et al., 2003; Rosário et al., 2010). Estudo em humanos com HAC demonstrou a presença de uma geometria anormal de ventrículo esquerdo com aumento do índice de massa ventricular e relativo espessamento da parede ventricular, que foi associado à disfunção diastólica, caracterizada principalmente por um relaxamento e padrão de enchimento prejudicado, mas com função sistólica preservada (Yiu et al., 2012).

No presente estudo, as alterações estruturais mais comumente encontradas foram, assim como em humanos (Yiu et al., 2012), aquelas relacionadas ao ventrículo esquerdo, isto é, inversão do padrão de enchimento ventricular, espessamento da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole e insuficiência mitral. A insuficiência de mitral, alteração de fluxo mais comumente encontrada pode estar associada a estas alterações de ventrículo esquerdo ou à presença concomitante de endocardiose mitral em estágio inicial. Foi aceita a inclusão de pacientes com endocardiose discreta no estudo, uma vez que trabalhos evidenciam que a concentração sérica de troponina I aumenta de acordo com a severidade desta doença em cães, não havendo diferença significativa entre pacientes saudáveis e com a doença em estágio inicial (Ljungvall et al., 2010). O fato de um dos pacientes do presente estudo, que foi a óbito no período entre a primeira e a segunda avaliação, ter apresentado congestão e edema pulmonar, sugere que o remodelamento cardíaco no HAC pode estar associado ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva esquerda, complicação relatada em humanos (Etxabe et al., 1994; De Leo et al., 2010).

Um recente estudo avaliando a função ventricular esquerda de cães com HAC através de ecocardiografia convencional e *speckle-tracking* bidimensional, evidenciou maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda comparada a grupo controle, sem

associação com a ocorrência de HAS. Além disso, o estudo através de *speckle-tracking* revelou um decréscimo de função sistólica, não detectado através de ecocardiografia convencional (Chen et al., 2014). A ressonância magnética também foi utilizada para estudo da estrutura e função cardíaca de humanos com HAC, evidenciando disfunção sistólica biventricular e de átrio esquerdo, além de aumento da massa ventricular esquerda. Neste estudo através de ressonância magnética, os parâmetros alterados de função sistólica e massa ventricular esquerda melhoraram após um período médio de seis meses de tratamento clínico e/ou cirúrgico (Kamenicky et al., 2014), diferentemente do presente trabalho em que não foi observada melhora significativa dos parâmetros ecocardiográficos referentes ao ventrículo esquerdo nos primeiros três a quatro meses de tratamento. Em relação aos parâmetros relacionados ao ventrículo direito, mesmo com medidas dentro da normalidade, houve significativo aumento da cavidade do VD e diminuição da velocidade e gradiente do fluxo pulmonar após o início do tratamento. A maioria dos trabalhos em pacientes com HAC avalia principalmente as alterações de ventrículo esquerdo, parâmetros que evidenciam alterações mais consistentes, assim, futuros trabalhos devem esclarecer maiores detalhes em relação ao impacto do HAC na estrutura e função ventricular direita.

Em relação às alterações de ritmo cardíaco, aquelas mais comumente encontradas, parada e/ou bloqueio sinusal e taquicardia sinusal, são arritmias de menor risco, que podem inclusive acontecer em cães com um coração normal. Arritmias mais importantes relacionadas à formação do impulso elétrico cardíaco, como as extrassístoles apareceram em poucos pacientes e podem estar relacionados ao remodelamento cardíaco decorrente do HAC ou a distúrbios eletrolíticos dos pacientes. Os complexos supraventriculares prematuros que um dos cães apresentou também foram relatados em humanos com HAC (Tauchmanová et al., 2002). O fato de não ter sido feita uma avaliação eletrolítica completa dos pacientes, incluindo, por exemplo, dosagem de sódio e potássio, é uma limitação do presente trabalho.

A parada e/ou bloqueio sinusal, arritmia de maior ocorrência nos cães do presente estudo, é definida pela falha na formação de impulsos dentro do nodo sinusal diminuindo a automaticidade no nodo. Esta alteração pode estar associada ao aumento de reflexo no tônus vagal, o que acontece em raças braquicefálicas durante a inspiração (Tilley, 1992). Trabalho em humanos sugere que o HAC causa um desequilíbrio vasovagal caracterizado por aumento da atividade parassimpática (Fallo et al., 2009). Esta alteração poderia estar relacionada à presença dos períodos de parada e/ou bloqueio sinusal e mesmo com a

arritmia sinusal nos cães do presente trabalho. Uma avaliação com monitoramento do ritmo cardíaco durante 24 horas através de ECG Holter pode fornecer informações mais acuradas a respeito das arritmias cardíacas em cães do HAC.

Mesmo não havendo diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de sinais clínicos relacionados ao sistema cardiorrespiratório antes e após o tratamento, o número de pacientes assintomáticos duplicou após o tratamento com trilostano. Em relação às opções de tratamento para o HAC, o trilostano, fármaco que inibe a 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase e conseqüentemente a síntese e liberação de cortisol pelo córtex adrenal (Papich, 2009), mostra-se como uma boa opção no manejo medicamentoso da síndrome (Reine, 2007; Helm et al., 2011) e o presente trabalho reforça que o fármaco pode auxiliar no controle de sinais clínicos cardiorrespiratórios relacionados ao HAC. O fato de não ter sido evidenciada melhora de diversos parâmetros alterados nos cães com HAC após o tratamento clínico com trilostano pode estar associado ao mecanismo de ação do fármaco que envolve aumento da esteroidogênese. Assim, é interessante que novos estudos comparem tais parâmetros em pacientes submetidos a diferentes tratamentos, como tratamento clínico com mitotano e cirúrgico através de adrenalectomia ou hipofisectomia.

5. Conclusões

Cães com HAC devem ser submetidos à monitoração cardiocirculatória no momento do diagnóstico e durante o tratamento da doença, principalmente através da aferição da pressão arterial sistólica e ecodopplercardiograma. O tratamento clínico com trilostano por um período de três a quatro meses não é suficiente para estabilizar parâmetros alterados como hipertensão arterial em cães com hiperadrenocorticismos, assim os pacientes hipertensos devem ser submetidos a tratamento com fármacos anti-hipertensivos para diminuir risco de dano aos órgãos. O hiperadrenocorticismos é capaz de causar alterações compatíveis com remodelamento cardíaco em cães, detectadas através de ecodopplercardiograma, e estas alterações podem estar associadas à elevação da concentração sérica de troponina I. Os principais parâmetros ecocardiográficos alterados, assim como observado em humanos com a doença, estão relacionados ao ventrículo esquerdo. Ainda, a elevação de troponina I pode ocorrer em cães com HAC e sem um remodelamento cardíaco.

Tabela 1. Características demográficas da população de cães avaliada.

Características demográficas	
Sexo	
Macho	9
Inteiro	7
Castrado	2
Fêmea	17
Inteira	7
Castrada	10
Idade (anos)	10,2 ± 2,7 [6 – 17]
Peso corporal (kg)	10,4 ± 7,3 [2,5 – 29]
Raça	
Beagle	1
Bichón Frisé	1
Dachshund	4
Terrier Brasileiro	1
Lhasa Apso	1
Maltês	2
Norfolk	1
Pinscher	1
Pitbull	1
Poodle	4
Yorkshire	2
SRD	7

Tabela 2. Sinais clínicos relacionados ao sistema cardiorrespiratório observados no momento do diagnóstico.

Sinal clínico	N (%)
Dispneia	16 (61,5)
Intolerância ao exercício	10 (38,5)
Tosse	5 (19,2)
Cianose	1 (3,8)
Epistaxe	1 (3,8)
Piora na qualidade do sono	1 (3,8)
Nenhum sinal	6 (23,1)

Tabela 3. Parâmetros ecodopplercardiográficos alterados em cães com HAC no momento do diagnóstico.

Parâmetro		N (%)	Alteração	Intervalo de Confiança (%)
Fluxos				
Mitral	Insuficiente	20 (76,9)		60 – 94
	Normal	6 (13,1)		
Tricúspide	Insuficiente	8 (30,7)		12 – 50
	Normal	18 (69,3)		
Aórtico	Insuficiente	7 (26,9)		9 – 45
	Normal	19 (63,1)		
VE				
SID	Alterado	11 (42,3)		22 - 62,7
			Aumentado 5 (19,2) Diminuído 6 (23,1)	
VED	Normal	15 (57,7)		0 – 24,7
	Alterado	3 (11,5)	Aumentado 2 (7,7) Diminuído 1 (3,8)	
VES	Normal	23 (85,5)		0 – 24,7
	Alterado	3 (11,5)	Aumentado 2 (7,7) Diminuído 1 (3,8)	
PVED	Normal	23 (85,5)		11,8 - 49,8
	Alterado	8 (30,8)	Aumentado 8 (30,8)	
FS	Normal	18 (69,2)		3 - 35,5
	Alterado	5 (19,2)	Aumentada 5 (19,2)	
Onda E/A	Normal	21 (80,8)		33,3 - 74,4
	Alterado	14 (53,8)	Inversão 14 (53,8)	
	Normal	12 (46,2)		

VE: ventrículo esquerdo, SID: septo interventricular em diástole, VED: ventrículo esquerdo em diástole, VES: ventrículo esquerdo em sístole, PVED: parede do ventrículo esquerdo em diástole, FS: fração de encurtamento.

Tabela 4. Parâmetros bioquímicos e de coagulação (média e desvio padrão ou mediana, mínimo e máximo) dos cães com HAC no momento do diagnóstico.

Parâmetro (unidade)		Valores de referência
Albumina (g/L)	33,28 ± 5,16	26 – 33
ALT (U/L)	315,45 [47,38 – 1.179,0]	< 102
Cálcio (mg/dL)	10,09 ± 2,12	9 – 11,3
Colesterol (mg/dL)	338,0 [99,71 – 931,0]	135 – 270
Creatinina (mg/dL)	0,61 ± 0,25	0,5 – 1,5
FA (U/L)	718,25 [107,8 – 4.799,0]	< 156
Fósforo (mg/dL)	5,22 ± 1,26	2,6 – 6,2
Fructosamina (µmol/L)	187,75 [17,1 – 609,7]	170 – 338
Glicose (mg/dL)	102,85 [69,54 – 315,0]	65 – 118
Ureia (mg/dL)	28,6 [12,0 – 316,0]	21 – 60
Triglicerídeos (mg/dL)	128,7 [30,0 – 2.691,0]	32 – 138
Plaquetas (x10 ³ µL)	525,8 ± 179,36	200 – 500
TP (seg)	6,07 ± 0,92	< 10
TTPA (seg)	15,7 ± 2,26	15 – 20
Fibrinogênio (mg/dL)	200 [100 – 400]	100 - 500

ALT: alanina aminotransferase, FA: fosfatase alcalina, TP: tempo de protrombina, TTPA: tempo de tromboplastina ativada.

Tabela 5. Parâmetros cardiocirculatórios (média e desvio padrão ou mediana, mínimo e máximo) em cães com HAC antes e após o tratamento, avaliando os 15 pacientes que participaram das duas avaliações.

Parâmetro (unidade)	Pré-tratamento	Pós-tratamento	P
PAS (mmHg)	161,27 ± 19,75	156,93 ± 26,14	0,354
FC (bpm)	110 [80 – 185]	115 [75 – 170]	0,345
Troponina I (ng/mL)	0,052 [0,006 – 0,547]	0,031 [0,02 – 0,306]	0,221
Ao (cm)	1,60 ± 0,35	1,55 ± 0,34	0,516
AE (cm)	1,89 ± 0,38	1,98 ± 0,47	0,353
AE/Ao	1,19 ± 0,11	1,27 ± 0,08	0,028*
VD (cm)	0,56 [0,38 – 0,98]	0,76 [0,39 – 1,08]	0,020*
SID (cm)	0,72 ± 0,17	0,69 ± 0,13	0,335
VED (cm)	2,43 ± 0,48	2,40 ± 0,42	0,710
PVED (cm)	0,67 ± 0,14	0,66 ± 0,12	0,628
VES (cm)	1,38 ± 0,34	1,40 ± 0,34	0,698
FS (%)	43,5 ± 4,7	41,8 ± 6,8	0,331
FE (%)	76,7 ± 5,3	74,5 ± 7,4	0,237
E (cm/seg)	70,54 ± 15,67	70,70 ± 9,46	0,975
A (cm/seg)	70,1 [41,3 – 83,7]	62,0 [39,5 – 104,7]	0,917
E/A	1,11 [0,77 – 1,52]	1,27 [0,7 – 2,0]	0,916
FI Ao (cm/seg)	114,5 [78,0 – 234,0]	114,0 [96,1 – 152,0]	0,594
Gr Ao (mmHg)	5,24 [2,43 – 21,9]	5,7 [3,7 – 9,24]	0,594
FI P (cm/seg)	113,87 ± 23,88	94,38 ± 22,25	0,024*
Gr P (mmHg)	4,75 [2,65 – 9,88]	3,23 [1,65 – 8,09]	0,025*

*Indica diferença estatisticamente significativa entre os pacientes pré e pós-tratamento (P < 0,05).

PAS: pressão arterial sistólica, FC: frequência cardíaca, Ao: aorta, AE: átrio esquerdo, VD: ventrículo direito, SID: septo interventricular em diástole, VED: ventrículo esquerdo em diástole, PVED: parede do ventrículo esquerdo em diástole, FS: fração de encurtamento, FE: fração de ejeção, FI Ao: velocidade de fluxo aórtico, Gr Ao: gradiente do fluxo aórtico, FI P: velocidade do fluxo pulmonar, Gr P: gradiente do fluxo pulmonar.

Tabela 6. Parâmetros bioquímicos e de coagulação (média e desvio padrão ou mediana, mínimo e máximo) em cães com HAC antes e após o tratamento, avaliando os 15 pacientes que participaram das duas avaliações.

Parâmetro (unidade)	Pré-tratamento	Pós-tratamento	P
Albumina (g/L)	32,78 ± 5,80	32,79 ± 4,23	0,995
ALT (U/L)	444,0 [47,38 – 1179,0]	184,1 [72,6 – 1257,0]	0,047*
Cálcio (mg/dL)	9,56 ± 2,43	10,40 ± 1,5	0,266
Colesterol (mg/dL)	392,0 [133,0 – 931,0]	352,0 [142,0 – 838,7]	0,020*
Creatinina (mg/dL)	0,58 ± 0,27	0,65 ± 0,24	0,327
FA (U/L)	1440,0 [121,6 – 4799,0]	496,0 [29,99 – 3428]	0,022*
Fósforo (mg/dL)	5,49 ± [3,1 – 7,00]	5,5 [3,75 – 12,8]	0,221
Fructosamina (µmol/L)	158,0 [17,1 – 609,7]	178,1 [82,39 – 302,5]	0,776
Glicose (mg/dL)	105,3 [69,54 – 315,0]	110 [71,77 – 371,6]	0,427
Ureia (mg/dL)	25,45 [12,0 – 316,0]	31,0 [12,88 – 91,07]	0,394
Triglicerídeos (mg/dL)	155,5 [30,0 – 2691,0]	152,0 [73,88 – 915]	0,925
Plaquetas (x10 ³ µL)	525,8 ± 179,36	582,61 ± 188,79	0,470
TP (seg)	6,08 ± 1,14	5,91 ± 0,45	0,607
TTPA (seg)	15,7 ± 1,90	16,07 ± 1,35	0,518
Fibrinogênio (mg/dL)	200 [100 – 400]	400 [100 – 600]	0,168

*Indica diferença estatisticamente significativa entre os pacientes pré e pós-tratamento (P < 0,05).

ALT: alanina aminotransferase, FA: fosfatase alcalina, TP: tempo de protrombina, TTPA: tempo de tromboplastina ativada.

Tabela 7. Sinais clínicos cardiorrespiratórios (número de eventos e %) de cães com HAC antes e após o tratamento.

Sinal Clínico	Pré-tratamento	Pós-tratamento	P
Dispneia	8 (53,3)	5 (33,3)	0,375
Tosse	2 (13,3)	2 (13,3)	1,0
Intolerância ao exercício	3 (20)	4 (26,7)	1,0
Nenhum sinal clínico	5 (33,3)	10 (66,6)	

P<0,05 indica diferença estatisticamente significativa entre os pacientes pré e pós-tratamento.

Tabela 8. Arritmias cardíacas (número de eventos e %) de cães com HAC antes e após o tratamento.

Arritmia	Pré-tratamento	Pós-tratamento	P
Formação	1 (6,7)	0 (0)	
Condução	3 (20)	6 (40)	
Frequência	2 (13,3)	3 (20)	
Total	6 (40)	9 (60)	0,453

P<0,05 indica diferença estatisticamente significativa entre os pacientes pré e pós-tratamento.

Referências

Bassareo P.P., Fanos; V., Zaffanello, M., Mercurio, G. 2010. Early markers of cardiovascular dysfunction in young girls affected by Cushing's syndrome before and after successful cure. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 23(6), 627-35.

Baykan, M., Erem, C., Gedikli, O., Hacıhasanoğlu, A., Erdoğan, T., Kocak, M., Kaplan, S., Kiris, A., Orem, C., Celik, S. 2008. Assessment of left ventricular diastolic function and Tei index by tissue doppler imaging in patients with Cushing's syndrome. *Echocardiography* 25, 182–190.

Bayram, N.A., Ersoy, R., Aydin, C., Gul, K., Keles, T., Topaloglu, O., Durmaz, T., Bozkurt, E., Cakir, B. 2009. Assessment of left ventricular functions by tissue Doppler echocardiography in patients with Cushing's disease. *Journal of Endocrinological Investigation* 32, 248–252.

Boon, J.A. 2005. *Ecocardiografia bidimensional e em modo-M para o clínico de pequenos animais*. Roca, São Paulo, 97p.

Brown, S, Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., Egner, B., Elliot, J., Henik, R., Labato, M., Littman, M., Polzin, D., Ross, L., Snyder, P., Stepien, R.. 2007. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 542-558.

Chen, H., Lien, Y., Huang, H. 2014. Assessment of left ventricular function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in small breed dogs with hyperadrenocorticism. *Acta Veterinaria Scandinavica* 56(88), 1-10.

Coudrey, L. 1998. The troponins. *Archives of Internal Medicine* 158, 1173-1180.

De Leo, M., Pivonello, R., Auriemma, R.S., Cozzolino, A., Vitale, P., Simeoli, C., De Martino, M.C., Lombardi, G., Colao, A. 2010. Cardiovascular disease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature. *Neuroendocrinology* 92(1), 50-54.

Diniz, P.P.V.P., Schwartz, D.S., Collichio-Zuanaze, R.C. 2007. Cardiac trauma confirmed by cardiac markers in dogs: two case reports. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia* 59(1), 85-89.

Eckersal, P.D. 2008. Proteins, proteomics, and the dysproteinemias. In: Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. Elsevier, San Diego, pp.117-156.

Etxabe, J., Vazquez, J.A. 1994. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clinical Endocrinology* 40(4), 479-484.

Faggiano, A., Pivonello, R., Spiezia, S., De Martino, M.C., Filipella, M., Di Somma, C., Lombardi, G., Colao, A. 2003. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88, 2527-2533.

Fallo, F., Sonino, N., Barzon, L., Pistorello, M., Pagotto, U., Paoletta, A., Boscaro, M. 1996. Effect of surgical treatment on hypertension in Cushing's syndrome. *American Journal of Hypertension* 9, 77-80.

Feldman, E.C., Nelson, R.W. 2004. Canine Hyperadrenocorticism. In: *Canine and Feline Reproduction*. WB Saunders, St Louis, 252-319.

Fraser, R., Davies, D.L., Connell, J.M.C. 1989. Hormones and hypertension. *Clinical Endocrinology* 31, 701-746.

Goy-Thollot, I., Pechereau, D., Keroack, S., Dezempte, J.C., Bonnet, J.M. 2002. Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Small Animal Practice* 43, 489-492.

Helm, J.R., Mclauchlan, G., Boden, L.A., Frowde, P.E., Collings, A.J., Tebb, A.J., Elwood, C.M., Herrtage, M.E., Parkin, T.D.H., Ramsey, I.K. 2011. A comparison of factors that influence survival in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism treated with

mitotane or trilostane. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 251-260.

Herndon, W.E., Kittleson, M.D., Sanderson, K., Drobatz, K.J., Clifford, C.A., Gelzer, A., Summerfield, N.J., Linde, A., Sleeper, M.M. 2002. Cardiac troponin I in feline cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16(5), 558-564.

Höglund, K., Hanas, S., Carnabuci, C., Ljungvall, I., Tidholm, A., Häggström, J. 2012. Blood pressure, heart rate, and urinary catecholamines in healthy dogs subjected to different clinical settings. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26(6), 1300-1308.

Hurley, K.G., Vaden, S.L. 1998. Evaluation of urine protein content in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of American Veterinary Medical Association* 212, 369-373.

Kamenicky, P., Redheuil, A., Roux, C., Salenave, S., Kachenoura, N., Raissouni, Z., Macron, L., Guignat, L., Jublanc, C., Azarine, A., Brailly, S., Young, J., Mousseaux, E., Chanson, P. 2014. Cardiac structure and function in cushing's syndrome. A cardiac magnetic resonance imaging study. *The Journal of Clinical and Endocrinology and Metabolism* 99(11), E2144-2153.

Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L. 2008. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. Elsevier, San Diego, 928p.

Klose, T.C., Creevy, K.E., Brainard, B.M. 2011. Evaluation of coagulation status in dogs with naturally occurring canine hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 21(6), 625-632.

Lindholm, J., Juul, S., Jorgensen, J.O.L., Astrup, J., Bierre, P., Feldt-Rasmussen, U., Hagen, C., Jorgensen, J., Kosteljanetz, M., Kristensen, L., Laurberg, P., Schmidt, K., Weeke, J. 2001. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86(1): 117-123.

Ljungvall, I., Höglund, K., Tidholm, A., Olsen, L.H., Borgarelli, M., Venge, P., Häggström, J. 2010. Cardiac troponin I associated of severity of myxomatous mitral valve disease, age, and C-reactive protein in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 153-159.

Magiakou, M.A., Smyrnaki, P., Chrousos, G.P. 2006. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 20(3), 467–482.

Marazuela, M., Aquilar-Torres, R., Gómez-Pan, A. 2003. Dilated cardiomyopathy as a presenting feature of Cushing's syndrome. *International Journal of Cardiology* 88(2-3), 331-333.

Muesan, M.L., Lupia, M., Salvetti, M., Grigoletto, C., Sonino, N., Boscaro, M.; Rosei, E.A., Mantero, F.; Fallo, F.) 2003. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 41, 2275–2279.

Nelson, R.W. 2010. Distúrbios da glândula adrenal. In: Nelson, R.W., Couto, G.C. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 4ª ed. Elsevier, Rio de Janeiro, pp. 812-851.

Neuwald, E.B. 2013. Aspectos epidemiológicos, laboratoriais e cardíacos do linfoma em cães. 111p. Tese de doutorado em Ciências Veterinárias – Faculdade de Veterinária da UFRGS. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

Novellas, R., De Gopegui, R.R., Espada, Y. 2008. Determination of renal vascular resistance in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Veterinary Records* 163, 592-596.

Ortega, T.M., Feldman, E.C., Nelson, R.W., Willits, N., Cowgill, L.D. 1996. Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of American Veterinary Medical Science* 209, 1724-1729.

Papich, M.G. 2009. *Manual Saunders terapêutico veterinário*. Medvet, São Paulo, 774p.

Park, F.M., Blois, S.L., Abrams-Ogg, A.C.G., Wood, R.D., Allen, D.G., Nykamp, S.G., Downie, A. 2013. Hypercoagulability and ACTH-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 1136-1142.

Peterson, M.E. 2007. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 22, 2-11.

Pivonello, R., De Martino, M.C., De Leo, M., Tauchmanová, L., Faggiano, A., Lombardi, G., Colao, A. 2007. Cushing's syndrome: aftermath of the cure. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 51(8), 1381-1391.

Reine, N.J. 2007. Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: mitotane versus trilostane. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 22, 18-25.

Rosário, F.S., Duarte, L., Martins, A.; Carmelo, V.; Horta, A.; Roquete, P.; Garrão, A. 2010. Miocardiopatia dilatada grave no contexto de síndrome de Cushing. *Casos Clínicos Hospital da Luz*, 103-108.

Rose, L., Dunn, M.E., Bédard, C. 2013. Effect of Canine Hyperadrenocorticism on Coagulation Parameters. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 207-211.

Schober, K.E., Kirbach, B., Oechtering, G. 1999. Noninvasive assessment of myocardial cell injury in dogs with suspected cardiac contusion. *Journal of Veterinary Cardiology* 1, 17-25.

Schober, K.E., Cornand, C., Kirbach, B., Aupperle, H., Oechtering, G. 2002. Serum cardiac troponin I and cardiac troponin T concentrations in dogs with gastric dilatation-volvulus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221(3), 381-388.

Sharma, S.T., Nieman, L.K. 2011. Cushing's Syndrome: All variants, detection, and treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 40(2), 379-391.

Smets P.M.Y., Lefebvre, H.P., Meij, B.P., Croubels, S., Meyer, E., Van de Maele, I., Daminet, S. 2012. Long-term follow-up of renal function in dogs after treatment for ACTH-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 565-573.

Soares, F.A.C., Neuwald, E.B., Mombach, V.S., D'Ávila, A.E.R., Conrado, F.O., González,

F.H.D. 2012. Systolic blood pressure of dogs at hospital and domestic environment. *Ciência Rural* 42(7), 1243-1248.

Tauchmanová, L., Rossi, R., Biondi, B., Pulcrano, M., Nuzzo, V., Palmieri, E., Fazio, S., Lombardi, G. 2002. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87(10), 4872-4878.

Tilley, L.P. 1992. *Essentials of canine and feline electrocardiography*. Lea & Febiger, Philadelphia, 470p.

Toja, P.M., Branzi, G., Ciambellotti, F., Radaelli, P., De Martin, M., Lonati, L.M., Scacchi, M., Parati, G., Cavagnini, F., Giraldi, F.P. 2012. Clinical relevance of cardiac structure and function abnormalities in patients with Cushing's syndrome before and after cure. *Clinical Endocrinology* 76, 332–338.

Torpy, D.J., Mullen, N., Ilias, I., Nieman, L.K. 2002. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 970, 134-144.

Tsuiki, M., Tanabe, A., Takagi, S., Naruse, M., Takano, K. 2008. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine Journal* 55, 737-745.

Van der Pas, R., Leebeek, F.W.G., Hofland, L.J., Herder, W.W., Feelders, R.A. 2013. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clinical endocrinology* 78, 481-488.

Vollmar, A.M., Reusch, C. 1991. Diagnostic possibilities of ANP blood measurements in dogs. *Tierärztliche Praxis* 19(2), 193-196.

Wess, G., Simak, J., Mahling, M., Hartmann, K. 2010. Cardiac Troponin I in Doberman Pinschers with Cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 843–849.

Yiu, K.H., Marsan, N.A., Delgado, V., Biermasz, N.R., Holman, E.R., Smit, J.W.A., Feelders, R.A., Bax, J.J., Pereira, A.M. 2012. Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 166, 27-34.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo, a partir de uma avaliação cardiovascular completa, auxilia na compreensão dos impactos do hiperadrenocorticismismo neste sistema. A partir das alterações verificadas no momento do diagnóstico e após um período inicial de tratamento, as informações produzidas pelo presente trabalho podem auxiliar na melhor compreensão do HAC canino e, assim, auxiliar os médicos veterinários na busca da mais adequada abordagem terapêutica da doença.

O presente estudo apresenta algumas limitações, uma vez que a avaliação de desequilíbrios eletrolíticos e de parâmetros relacionados à coagulação foi incompleta. Ainda, um número maior de pacientes avaliados forneceria informações mais acuradas, uma vez que em alguns parâmetros o intervalo de confiança de 95% para certas alterações foi grande.

Além dos fatores citados como limitações, alguns outros parâmetros podem ser avaliados futuramente nos cães com HAC para complementar as informações do presente trabalho. Entre eles, podemos citar ecodopplercardiograma tecidual, avaliação histopatológica do coração de pacientes que venham a óbito, dosagem de outros biomarcadores (peptídeos natriuréticos, por exemplo) e eletrocardiograma Holter (24 horas).

5 BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR

ARNALDI, G.; ANGELI, A.; ATKINSON, A.B.; BERTAGNA, X.; CAVAGNINI, F.; CHROUSOS, G.P.; et al. Diagnosis and complication of Cushing's syndrome: a consensus statement. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.88, p.5593-5602, 2003.

Benchekroun, G.; de Fornel-Thibaud, P.; Piñeiro, M.I.R.; Rault, D.; BESSO, G.; COHEN, A.; HERNANDEZ, J.; STAMBOULI, F.; GOMES E.; GAMIER, F.; BEGON, D.; MAUREY-GENEC, C; ROSENBERG, D. Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.24, p.1077-1085, 2010.

BORGHERESI, R.A.M.B. Peptídeos: angiotensinas, endotelinas e cininas. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. cap. 19, p. 229-238.

BOSCARO, M.; BARZON, L.; FALLO, F.; SONINO, N. Cushing's syndrome. **The Lancet**, v.357, p.783-791, 2001.

BOSWOOD, A. Biomarkers in cardiovascular disease: beyond natriuretic peptides. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.11:S23-S32, 2009.

BROWN, N.J.; VAUGHAN, D.E. Prothrombotic effects of angiotensin. **Advances in Internal Medicine**, v.45, p.419-29, 2000.

CARVALHO, M.H.C.; NIGRO, D.; LEMOS, V.S.; TOSTES, R.C.A.; FORTES, Z.B. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.8, p.76-88, 2001.

DINIZ, P.P.V.P.; SCHWARTZ, D.S.; COLLICHIO-ZUANAZE, R.C. Cardiac trauma confirmed by cardiac markers in dogs: two case reports. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59(1), p.85-89, 2007.

GILOR, C.; GRAVES, T.K. Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's Syndrome. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.26(2), p.98-108, 2011.

LARSSON, P.T.; SCHWIELER, J.H.; WALLÉN, N.H. Platelet activation during angiotensin II infusion in healthy volunteers. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, v.11(1):61-69, 2000.

MELIÁN, C.; PÉREZ-ALENZA, M.D.; PETERSON, M.E. Hyperadrenocorticism in dogs, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): **Textbook of Veterinary Internal Medicine**, Diseases of the Dog and the Cat, 7.ed. Elsevier, 2011.

MUIESAN, M.L.; LUPIA, M.; SALVETTI, M.; GRIGOLETTO, C.; SONINO, N.; BOSCARO, M.; ROSEI, E.A.; MANTERO, F.; FALLO, F. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. **Journal of the American College of Cardiology**, v.41, p.2275–2279, 2003.

PANCIERA, D.L.; CARR, A.P. **Endocrinologia para o Clínico de Pequenos Animais**. 1ª ed. São Paulo: Editora Roca, 2007, p.53-86.

SCHERMERHORN, T. Mitotane and Trilostane. **NAVC Clinician's Brief**, v.7, p.19-22, 2009.

SHERLOCK, M.; AYUK, J.; TOMLINSON, J.W.; TOOGOOD, A.A.; ARAGON-ALONSO, A.; SHEPPARD, M.C.; BATES, A.S.; STEWART, P.M. Mortality in patients with pituitary disease. **Endocrine Reviews**, v.31, p.301-342, 2010.

VAN KIMMENADE, R.R.J.; JANUZZI JR, J.L. The evolution of the natriuretic peptides – current applications in human and animal medicine. **Journal of Veterinary Cardiology**, v.11:s9-s21, 2009.

WITEK, P.; ZIELINSKI, G.; SZAMOTULSKA, K.; WITEK, J.; ZGLICZYNSKI, W. Complications of Cushing's disease – prospective evaluation and clinical characteristics. Do they affect the efficacy of surgical treatment?. **Polish Journal of Endocrinology**, v.63(4), p.277-285, 2012.