



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA – FAV

**REPERCUSSÕES NEUROLÓGICAS EM CÃES PORTADORES
DE ENDOCRINOPATIAS**

Débora Luisa Barroso Martins
Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Mortari

BRASÍLIA – DF
JULHO/2019



DÉBORA LUISA BARROSO MARTINS

**REPERCUSSÕES NEUROLÓGICAS EM CÃES PORTADORES
DE ENDOCRINOPATIAS**

Trabalho de conclusão de curso de
graduação em Medicina Veterinária
apresentado junto à Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília.

Orientadora: Profa. Dra. Ana
Carolina Mortari

BRASÍLIA – DF
JULHO/2019

Martins, Débora Luisa Barroso

Repercussões neurológicas em cães portadores de endocrinopatias/ Débora Luisa Barroso Martins. Orientação de Profa. Dra. Ana Carolina Mortari. – Brasília, 2019.

47 p. : il.

Trabalho de conclusão de curso de graduação – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2019.

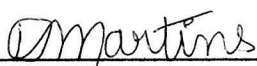
Cessão de Direitos

Nome do Autor: Débora Luisa Barroso Martins

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Repercussões neurológicas em cães portadores de endocrinopatias.

Ano: 2019

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.



Débora Luisa Barroso Martins

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: MARTINS, Débora Luisa Barroso

Título: Repercussões neurológicas em cães portadores de endocrinopatias

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

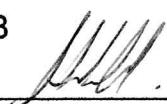
Aprovado em: 05/07/2019

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Ana Carolina Mortari

Julgamento: aprovada

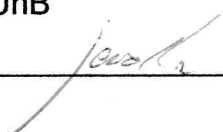
Instituição: UnB

Assinatura: 

Prof. Dr. Jair Duarte da Costa Júnior

Julgamento: aprovada

Instituição: UnB

Assinatura: 

Dra. Julianna Cataneo

Julgamento: aprovada

Instituição: CTVET

Assinatura: 

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Luís e Cleide, que sempre me apoiaram e me ajudaram a seguir o sonho de ser veterinária. Às minhas irmãs, Letícia e Anna por todo o carinho e apoio. Agradeço à Mel e à Filó, que serviram de inspiração e força para que continuasse firme no meu caminho. Agradeço também a todos os meus familiares e amigos que me acompanharam durante essa caminhada.

A meus amigos de curso Gabriela Dantas, Gabriella Munitor, Guilherme Marques, Mayan Matos, Monique Ribeiro e Thaís Lettieri, agradeço por todos os momentos bons compartilhados e auxílio nos momentos difíceis.

Agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Ana Carolina Mortari, por todo o apoio e incentivo durante a graduação e pela paciência e compreensão durante o período de escrita do TCC. Agradeço também ao corpo docente do curso de Medicina Veterinária da UnB por todo o conhecimento e aprendizado ao longo desses 5 anos.

A todos os amigos e veterinários que tive o prazer de conhecer durante o período de estágio na Clínica Veterinária Asa Norte e Hospital Veterinário Santa Inês, meu muitíssimo obrigado.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 Hiperadrenocorticism	3
2.2 Hipotireoidismo.....	11
2.3 Diabetes <i>Mellitus</i>	20
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico
ALT – Aminotransferase
AST – Aspartato aminotransferase
CPK – Creatina fosfoquinase
CRH – Hormônio liberador de corticotrofina
DM – Diabetes *mellitus*
FA – Fosfatase alcalina
fT4 – T4 Livre
HAC – Hiperadrenocorticismo
RM – Ressonância magnética
RT – Radioterapia
SARA – Sistema ativador reticular ascendente
SNC – Sistema nervoso central
SNP – Sistema nervoso periférico
TC – Tomografia computadorizada
TRH – Hormônio liberador de tireotrofina
TSH – Hormônio tireotrófico
T3 – Triiodotironina
T4 – Tiroxina
TT4 – T4 Total

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Eixo hipotálamo-pituitário-adrenal em condições fisiológicas. (traduzido de Younes & Younes, 2017) Disponível em: http://tp.amegroups.com/article/view/16870/17482	4
FIGURA 2 - RM de cão com macroadenoma pituitário (seta) apresentando sinais neurológicos (WOOD et al., 2007)	6
FIGURA 3 - Tomografia computadorizada de microadenoma pituitário (seta) em cão da raça Pastor Belga, com sinais de atrofia muscular e lombar (DE BRUIN et al., 2009)	6
FIGURA 4 - Relação entre os sinais neurológicos e a região cerebral acometida (Fonte: adaptado de http://bdm.unb.br/bitstream/10483/4329/6/2012_PriscillaDaianneGoncalvesSilva.pdf)	7
FIGURA 5 - Imagens seriadas de RM realizada em cão com macroadenoma pituitário (seta) submetido a RT. Ao início do tratamento (a), o animal apresentava anorexia, atividade reduzida e convulsões que cessaram após sete dias de RT. O animal apresentou boa melhora clínica ao longo das sessões de RT (b e c), sendo que falta de apetite e atividade reduzida apresentaram recidiva no período entre 210 a 425 dias após a RT (d), no mesmo período em que se observou a ocorrência de hemorragias pituitárias (adaptado de SAWADA et al., 2018)	10
FIGURA 6 - Eixo hipotálamo-pituitário-tireóide em condições fisiológicas. Fonte: traduzido de Embriology. Disponível em: embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php%3Ftitle%3DFile:HPA_axis	11
FIGURA 7 - Tireoidite linfocítica em cão com sinais de lesão no neurônio motor inferior e hipotireoidismo primário. Observa-se colapso folicular (seta) e infiltração da glândula tireóide com células plasmocíticas e linfocíticas, ocorrendo perda da morfologia tecidual (adaptado de JAGGY & OLIVER, 1994).....	12

- FIGURA 8 - (A) Lâmina realizada a partir de biópsia de nervo de cão da raça Collie de 12 anos diagnosticado com hipotireoidismo e apresentando sinais de fraqueza progressiva. Observa-se depleção de fibras mielinizadas. (B) Imagem ampliada demonstrando degeneração axonal e desmielinização de fibras (seta) (adaptado de CUDDON, 2002)17
- FIGURA 9 - (A) Fascículos nervosos com edema sub perineural. Apesar de não apresentar degeneração dos axônios, suspeita-se de perda de fibras, indicando a ocorrência de degeneração prévia; (B) Edema (*) e bainhas de mielina muito finas em relação ao diâmetro do axônio (setas) (adaptado de UTSUGI et al., 2014).....18
- FIGURA 10 - Estudo comparativo da condução nervosa de cães portadores de hipotireoidismo e do grupo controle. À esquerda observa-se a condução considerada normal de animal do grupo controle, enquanto à direita observa-se decréscimo no tamanho das ondas e maior tempo de propagação das mesmas de um cão com suspeita de hipotireoidismo primário (GIZA et al., 2016)19
- FIGURA 11 - Córtex cerebral de cão com insulinoma apresentando sinais neurológicos. Lesões neuronais isquêmicas (setas) são evidenciadas devido à necrose aguda em cão hipoglicêmico (SHIMADA et al., 2000)25
- FIGURA 12 - TC contrastada de cão com insulinoma. Área hiperecólica (seta) evidenciando região tumoral (FUKUSHIMA et al., 2015)25

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Alterações laboratoriais mais comuns nos cães com hiperadrenocorticismo (traduzido de BEHREND et al., 2013)	5
--	---

RESUMO

As endocrinopatias são disfunções nas glândulas endócrinas que resultam em alterações nos hormônios circulantes. Têm se tornado cada vez mais frequentes nos animais de companhia, podendo estar associadas com sinais neurológicos. O reconhecimento desses sinais é importante para a elaboração de diagnósticos diferenciais e tratamento adequado. O presente trabalho foi elaborado para esclarecer a relação entre as endocrinopatias e suas manifestações neurológicas em cães, dando enfoque nas três doenças de maior relevância, que são hiperadrenocorticismos, hipotireoidismo e diabetes mellitus. A ocorrência da sintomatologia neurológica está relacionada ao desenvolvimento de tumores intracranianos, neuropatias periféricas e degeneração mielínica, incluindo sinais como ataxia, fraqueza generalizada e alterações de consciência. Atualmente, a literatura carece de estudos relativos à patofisiologia, incidência e prevalência desses sinais nas doenças endócrinas, sendo necessários mais estudos em relação ao tema apresentado.

Palavras chave: hiperadrenocorticismos, hipotireoidismo, diabetes *mellitus*, neuropatia periférica

ABSTRACT

Endocrinopathies are dysfunctions in the endocrine glands that result in changes of circulating hormones. They have become increasingly frequent in companion animals and may be associated with neurological signs. The recognition of these signs is important for the establishment of differential diagnoses and proper treatment. The present work was elaborated to clarify the relation between the endocrinopathies and their neurological manifestations in dogs, focusing on the three most relevant diseases, which are hyperadrenocorticism, hypothyroidism and diabetes mellitus. The occurrence of neurological symptomatology is related to the development of intracranial tumors, peripheral neuropathies and myelin degeneration, including signs such as ataxia, generalized weakness and altered consciousness. Currently, the literature lacks studies related to the pathophysiology, incidence and prevalence of these signs in endocrine diseases, requiring more studies regarding the topic presented.

KEYWORDS: hyperadrenocorticism, hypothyroidism, diabetes mellitus, peripheral neuropathy

1 INTRODUÇÃO

As doenças endócrinas são caracterizadas por disfunções nas glândulas que geram um aumento ou decréscimo dos hormônios circulantes, capazes de alterar as funções orgânicas corporais e causar efeitos sistêmicos deletérios ao organismo, prejudicando a homeostase (CAPEN & MARTIN, 1989; CARVALHO et al., 2017). Apesar de possuírem sinais discretos, crônicos e de evolução lenta, podem gerar complicações que ameaçam a vida, tais como em casos de cetoacidose diabética e coma mixedematoso, sendo importante o diagnóstico precoce e tratamento adequado (KOENIG, 2013).

As endocrinopatias têm sido cada vez mais diagnosticadas entre as populações caninas, mas sua real incidência ainda é desconhecida (SCARLETT, 1996). Segundo BLOIS et al. (2011), em um estudo canadense, o hiperadrenocorticismismo (HAC) é relatado como a doença endócrina de maior ocorrência, seguida do hipotireoidismo e do diabetes mellitus (DM). Diferente do relatado por PÖPPL et al. (2016), estudo realizado na região Sul do Brasil, em que o HAC se mantém como a endocrinopatia de maior ocorrência, porém seguida do DM e em terceiro lugar do hipotireoidismo. Tal diferença evidencia um desafio ao estabelecer qual das endocrinopatias ocorre com maior frequência, visto que existem predisposições genéticas e predileções raciais quanto aos animais de cada país e região que devem ser consideradas.

A proximidade da espécie canina com os seres humanos fez com que compartilhassem dos mesmos hábitos e ambiente, gerando semelhanças no surgimento de doenças. Esse é um importante fator para a medicina comparativa, considerando que esses animais representam um modelo de estudo para o melhor entendimento das patologias humanas e vice-versa (RIJNBERK et al, 2003).

Os sinais neurológicos associados às endocrinopatias são manifestações incomuns, porém de grande relevância clínica, variando de acordo com cada doença. Algumas afecções endócrinas podem apresentar sinais como: estado mental alterado, déficits proprioceptivos, convulsões e mudanças de comportamento, além de alterações neuromusculares significativas observadas através de dificuldades deambulatorias, perda de

mobilidade e atrofia muscular.

Tendo em vista que as manifestações neurológicas associadas a endocrinopatias podem dificultar o diagnóstico e prejudicar o tratamento, o presente trabalho teve como objetivo esclarecer a relação entre as endocrinopatias e os sinais neurológicos em cães, dando enfoque nas três doenças de maior relevância citadas anteriormente.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Hiperadrenocorticismo

O hiperadrenocorticismo é caracterizado pelo aumento crônico de glicocorticoides circulantes, podendo ocorrer de forma endógena ou iatrogênica (KOOISTRA & GALAC, 2010). O HAC endógeno ocorre devido à presença de tumores adrenais (ACTH não dependente) ou pituitários (ACTH dependente), sendo 80 a 85% dos casos de HAC causados por tumores pituitários e os 15 a 20% restantes causados por tumores adrenais (PETERSON, 2007; KOOISTRA & GALAC, 2010; VAN BOKHORST et al., 2018). O HAC iatrogênico ocorre pela administração excessiva e prolongada de glicocorticoides, podendo levar à atrofia das glândulas adrenais (PETERSON, 2007).

A incidência de HAC endógeno em cães é maior do que em humanos (RIJNBERK et al., 2003; DE BRUIN et al., 2009), sendo diagnosticados um a dois casos a cada 1000 animais por ano (PARRY, 2012; O'NEILL et al., 2016). É uma doença que afeta com maior frequência cães adultos e idosos numa faixa de seis a 12 anos, com idade média de diagnóstico em torno dos 11 anos (PETERSON, 2007; GILOR & GRAVES, 2011; BLOIS et al., 2011). Pode acometer cães de qualquer raça, porém Poodles, Dachshunds e pequenos Terriers parecem ter uma maior tendência ao desenvolvimento do HAC, não havendo predisposição sexual (PETERSON, 2007; PARRY, 2012).

Os glicocorticoides têm funções extremamente importantes para o bom funcionamento do organismo, atuando na gliconeogênese, sistema imunológico, eritropoiese, manutenção da integridade endotelial, entre outras funções (VAN LANEN & SANDE, 2014). O eixo hipotálamo-pituitário-adrenal constitui o controle central da produção de cortisol (FIGURA 1). O hipotálamo é responsável pela liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que irá estimular a glândula pituitária a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), responsável por estimular a glândula adrenal a produzir os glicocorticoides. Em condições fisiológicas, o cortisol liberado exerce feedback negativo sobre a hipófise e hipotálamo para limitar a produção de CRH e ACTH (PARRY, 2012; VAN LANEN & SANDE, 2014).

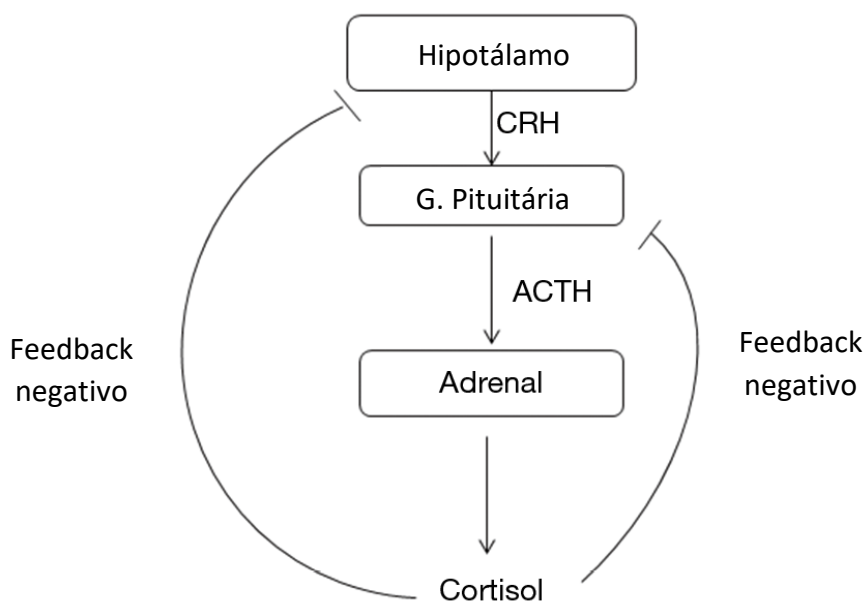


FIGURA 1 - Eixo hipotálamo-pituitário-adrenal em condições fisiológicas (traduzido de YOUNES & YOUNES, 2017). Disponível em: tp.amegroups.com/article/view/16870/17482

Apesar de não serem patognomônicas, as manifestações clínicas mais comuns são poliúria, polidipsia, polifagia, abdômen penduloso, hepatomegalia, fraqueza muscular e várias alterações dermatológicas, como alopecia bilateral simétrica, seborreia e formação de comedões. As alterações hematológicas incluem linfopenia, leucocitose neutrofílica e eosipenia, características de um leucograma de estresse, devido ao aumento patológico de cortisol (PETERSON, 2007; PARRY, 2012). BEHREND et al. (2013), ainda citam a ocorrência de leve aumento no hematócrito e trombocitose. Nos exames bioquímicos nota-se um aumento das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) (PETERSON, 2007; BEHREND et al., 2013) e da fosfatase alcalina (FA), além de aumento nas taxas de colesterol, triglicerídeos e glicemia (PETERSON, 2007; GILOR & GRAVES, 2011; PARRY, 2012; BEHREND et al., 2013). A fosfatase alcalina é a enzima hepática que sofre maior aumento, pois os cães possuem uma isoenzima ligada a FA que é induzida pelo cortisol, aumentando a produção dessa enzima em resposta à alta concentração de cortisol circulante (KOJIMA et al., 2017).

A baixa densidade urinária e proteinúria são características típicas provenientes da urinálise de cães com HAC. O excesso de cortisol também suprime o sistema imune, sendo comum esses animais apresentarem cultura bacteriana positiva, indicativas de infecção urinária secundária (TABELA 1) (PARRY, 2012).

TABELA 1 – Alterações laboratoriais mais comuns nos cães com hiperadrenocorticismismo (traduzido de BEHREND et al., 2013).

Hemograma	Painel Bioquímico	Urinálise
Leucocitose neutrofílica	FA aumentada	Densidade Urinária $\leq 1.018-1.020$
Linfopenia	ALT aumentada	Proteinúria
Eosinopenia	Hipercolesterolemia	Indicativos de infecção urinária
Trombocitose	Hipertrigliceridemia	inferior
Leve Eritrocitose	Hiperglicemia	

Exames complementares de imagem podem auxiliar o diagnóstico através da visibilização de anormalidades nas glândulas pituitárias e adrenais (PETERSON, 2007). A ultrassonografia abdominal auxilia na visibilização de tumores nas glândulas adrenais, sendo amplamente utilizado nos dias de hoje devido à sua praticidade (PARRY, 2012). A visualização de massas pituitárias em exames de ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) associada a presença de sinais neurológicos, reforça a possibilidade da ocorrência de HAC (BEHREND et al., 2013).

Os sinais neurológicos observados em animais portadores de HAC estão associados ao crescimento dos tumores e aumento da pressão intracraniana (SAWADA et al., 2018). Variam de acordo com a localização da massa, podendo demorar anos após o diagnóstico do HAC para o surgimento desses sinais devido ao lento crescimento do tumor (BEHREND et al., 2013).

KENT et al. (2007) relataram uma incidência de sinais neurológicos em até 50% dos animais com tumores pituitários, sendo mais provável o surgimento desses sinais em animais com macroadenomas, ou seja, tumores maiores de 10 mm de diâmetro (FIGURA 2). Diferente do relatado por WOOD et al. (2007) e SAWADA et al. (2018), em que somente 10 a 30% dos animais com tumores pituitários chegaram a desenvolver sinais neurológicos, e o desenvolvimento desses sinais foi relacionado ao porte do animal e tamanho do crânio proporcionalmente ao tamanho da massa, sendo assim, animais de porte pequeno que possuem microadenomas (FIGURA 3) também estão propensos a desenvolver sinais neurológicos.



FIGURA 2 – RM de cão com macroadenoma pituitário (seta) apresentando sinais neurológicos (WOOD et al., 2007).

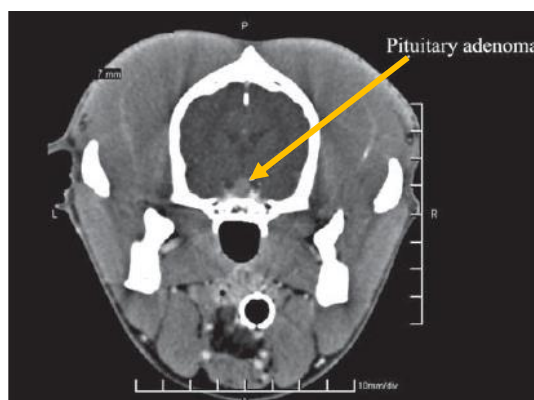


FIGURA 3 – TC de microadenoma pituitário (seta) em cão da raça Pastor Belga, com sinais de atrofia muscular e lombar (DE BRUIN et al., 2009).

Ataxia, mudanças de comportamento (agressividade, apatia), alteração de consciência, andar compulsivo, inapetência, andar em círculos e convulsões são sinais frequentes nos animais com tumores compressivos (BEHREND et al., 2013), indicativos de lesão cortical (DEWEY & DA COSTA, 2017). Os sinais talamocorticais são semelhantes, sendo alterações de consciência (esturpor e coma) associadas também a lesões no diencéfalo e mesencéfalo, já que o sistema ativador reticular ascendente (SARA) faz parte dessas regiões cerebrais (DEWEY & DA COSTA, 2017). SAWADA et al. (2018) relataram sinais como depressão e cegueira como consequência da compressão e alteração de função do tálamo e quiasma óptico, respectivamente. Anisocoria é um sinal que também pode estar presente, indicando lesão no mesencéfalo relacionada ao nervo oculomotor (FIGURA 4) (KENT et al., 2007; DEWEY & DA COSTA, 2017). A progressão dos sinais neurológicos leva a uma má qualidade de vida, e caso não sejam tratados, podem levar o animal a óbito (KENT et al., 2007).

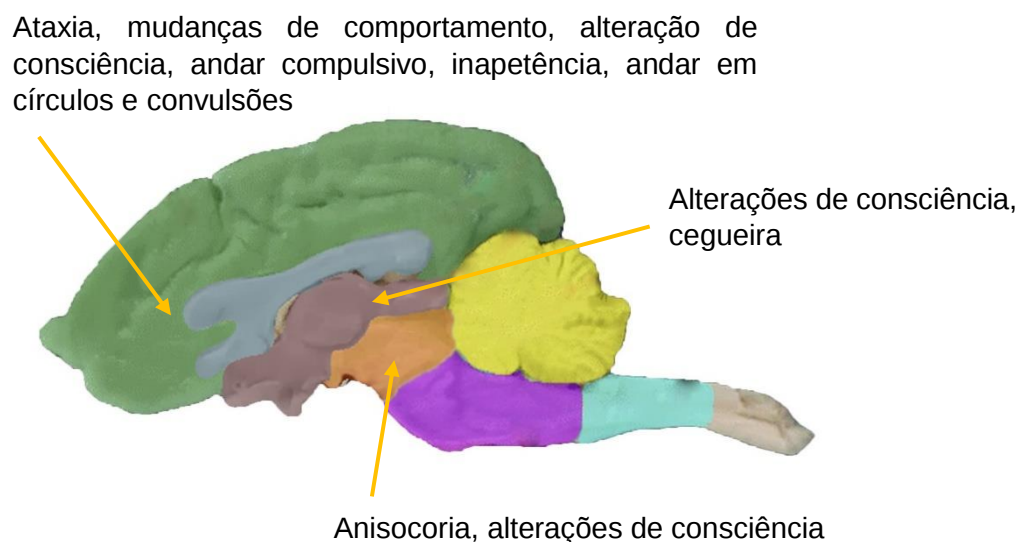


FIGURA 4 - Relação entre os sinais neurológicos e a região cerebral acometida (Fonte: adaptado de http://bdm.unb.br/bitstream/10483/4329/6/2012_PriscillaDaianneGoncalvesSilva.pdf).

O diagnóstico do HAC é confirmado através de testes endócrinos específicos, que comprovam a produção excessiva de cortisol ou a diminuição na responsividade ao feedback negativo do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. O teste padrão de diagnóstico para o HAC endógeno é o teste de supressão por baixa dose de dexametasona, e para o HAC iatrogênico é o teste de estimulação com ACTH, os quais representam o padrão ouro de diagnóstico (BEHREND et al, 2013). Os dois podem ser associados para uma maior precisão diagnóstica (PARRY, 2012).

O teste de supressão com baixa dose de dexametasona evidencia a resistência do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal ao feedback negativo exercido pelos altos níveis de cortisol circulante. Por ser um potente glicocorticoide, a dexametasona em condições normais irá inibir a produção de cortisol. Em animais portadores de HAC, o organismo é mais resistente ao feedback negativo, o que faz com que a concentração de cortisol circulante permaneça inalterada. O teste de supressão com alta dose de dexametasona é utilizado para diferenciar os tumores de pituitários ou adrenais, pois a dexametasona irá inibir a produção de cortisol em animais com hiperadrenocorticismos ACTH dependente, mas não ocorrerá inibição nos animais que possuem o hiperadrenocorticismos ACTH não dependente, que não sofrem a influência do feedback negativo. Consequentemente, animais com valores abaixo do valor de referência provavelmente possuem tumor pituitário (PETERSON, 2007; BEHREND et al., 2013).

O teste de ACTH é utilizado para a diferenciação entre HAC endógeno e iatrogênico. Valores muito acima do normal após a estimulação com ACTH indicam uma resposta exagerada a esse hormônio, indicativo de HAC endógeno. Valores abaixo do referencial indicam resposta diminuída ao ACTH, indicativo de atrofia adrenal, observada no HAC iatrogênico e no hipoadrenocorticismos (PETERSON, 2007; PARRY, 2012).

A relação urinária de corticoide:creatinina também pode ser utilizada para diagnóstico, já que o excesso de cortisol extravasa para a urina. Porém, representa um método de menor especificidade para a identificação do hiperadrenocorticismos, sendo conveniente seu uso para triagem devido à sua

alta sensibilidade. Um resultado negativo descarta a possibilidade de o animal possuir HAC, mas um resultado positivo não é confirmatório (PETERSON, 2007; PARRY, 2012).

Após a confirmação do diagnóstico, o protocolo terapêutico é escolhido. A origem do HAC interfere diretamente na escolha do tratamento, variando entre abordagens cirúrgicas, medicamentosas ou radioterapia (KOOISTRA & GALAC, 2010; LEMETAYER & BLOIS, 2018). O objetivo do tratamento é controlar o excesso de cortisol circulante, eliminar os sinais clínicos, reduzir as possíveis complicações, diminuir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença (SANDERS et al., 2018).

Dentre as abordagens cirúrgicas estão a hipofisectomia e a adrenalectomia, recomendadas para a retirada de tumores pituitários e adrenais, respectivamente. Apesar de aumentar consideravelmente a expectativa de vida, a hipofisectomia não é realizada com tanta frequência devido à sua alta complexidade de realização e custo elevado (SANDERS et al., 2018; VAN BOKHORST et al., 2018).

De acordo com SAWADA et al. (2018) a radioterapia (RT) é mais utilizada nos casos de HAC endógeno causado por tumores pituitários, visando a redução no tamanho da massa, diminuindo os sinais clínicos neurológicos causados pela compressão (FIGURA 5). Segundo KENT et al. (2007), animais que possuem macroadenomas causando sinais neurológicos e são tratados com RT possuem prognóstico semelhante aos animais tratados que não apresentam alterações neurológicas. A radioterapia também retarda a evolução e o aparecimento desses sinais, trazendo boa resposta terapêutica a curto e longo prazo. O tratamento medicamentoso deve ser realizado durante a RT para controle dos outros sinais clínicos do HAC e melhor resposta terapêutica. Os sinais neurológicos podem apresentar recidiva devido a hipoperfusão crônica causada por hemorragias pituitárias após a RT, sendo essa uma possível complicação dessa técnica (SAWADA et al., 2018).

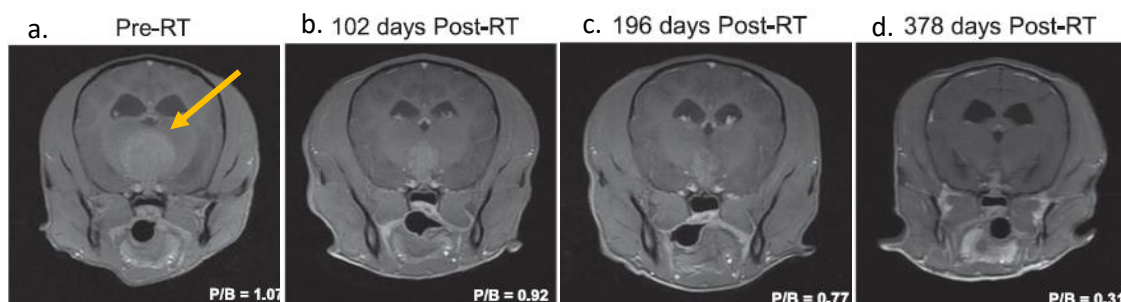


FIGURA 5 - Imagens seriadas de RM realizada em cão com macroadenoma pituitário (seta) submetido a RT. Ao início do tratamento (a) o animal apresentava anorexia, atividade reduzida e convulsões que cessaram após sete dias de RT. O animal apresentou boa melhora clínica ao longo das sessões de RT (b e c), sendo que falta de apetite e atividade reduzida apresentaram recidiva no período de 210 a 425 dias após a RT (d), no mesmo período em que se observou a ocorrência de hemorragias pituitárias (adaptado de SAWADA et al., 2018).

Quanto à terapia medicamentosa, o trilostano representa a opção mais segura e eficaz atualmente, tanto para os tumores adrenais quanto pituitários. O trilostano é um esteroide sintético capaz de inibir a produção de glicocorticoides (LEMETAYER & BLOIS, 2018; SANDERS et al., 2018). É metabolizado pelo fígado e excretado pelos rins, não sendo recomendado para animais hepatopatas e nefropatas. A dose inicial recomendada é de 2,2 a 6,6 mg/kg, via oral a cada 24 horas, podendo variar para melhor controle da doença de acordo com a resposta individual de cada animal (LEMETAYER & BLOIS, 2018). JERICÓ et al. (2017) descreve protocolos com doses de 0,5 mg/kg (a cada 12 horas) a 20 mg/kg (a cada 24 horas). O teste de ACTH é utilizado para a monitoração da eficiência terapêutica medicamentosa (PETERSON, 2007; PARRY, 2012; SANDERS et al., 2018).

Após instituído tratamento e controlados os sinais clínicos, os animais vivem bem por uma média de 2 anos, podendo variar de acordo com o tipo de tratamento realizado, da extensão das lesões e avanço da doença (SANDERS et al., 2018).

2.2 Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é uma doença endócrina resultante de uma disfunção no eixo hipotalâmico-pituitário-tireoide, que faz com que haja uma produção diminuída dos hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), sintetizados na glândula tireoide a partir da tireoglobulina (BERTALAN et al., 2013).

Em condições fisiológicas, o hipotálamo irá secretar o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), resultando na secreção de hormônio tireotrófico (TSH) pela adenohipófise (glândula pituitária), enviando o estímulo final para a produção de hormônios pela tireoide (FIGURA 6). Todo o T4 circulante é proveniente da glândula tireoide, porém somente 20% do T3 é produzido pela tireoide, sendo os 80% restantes produzidos em outros tecidos após a retirada de uma molécula de iodo do T4 (BERTALAN et al., 2013).

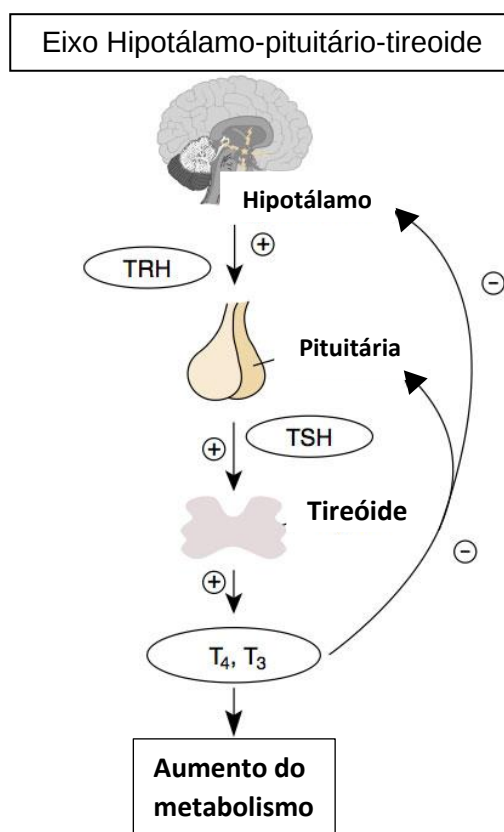


FIGURA 6 - Eixo hipotálamo-pituitário-tireóide em condições fisiológicas. Fonte: traduzido de Embryology. Disponível em: embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php%3Ftitle%3DFile:HPA_axis.jpg&rct

Podendo ser congênito ou adquirido, o hipotireoidismo também é classificado em primário, secundário ou terciário, sendo proveniente de alterações na glândula tireoide, glândula pituitária e hipotálamo, respectivamente (GRAHAM et al., 2007; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). O primário é a apresentação mais comum, ocorrendo tireoidite linfocítica em 50% dos casos e atrofia idiopática da tireoide nos outros 50% (BERTALAN et al., 2013).

A tireoidite linfocítica ocorre devido a doenças autoimunes em que anticorpos circulantes se direcionam contra o T3, o T4 ou contra a tireoglobulina, intervindo na produção de hormônios tireoidianos. É caracterizada pela invasão da glândula tireoide por um infiltrado linfocítico plasmocítico (FIGURA 7). Nos casos em que há atrofia idiopática da glândula tireoide o parênquima é substituído por tecido adiposo ou fibroso, resultando na síntese e secreção deficiente de T3 e T4 (GRAHAM et al., 2007; BERTALAN et al., 2013).

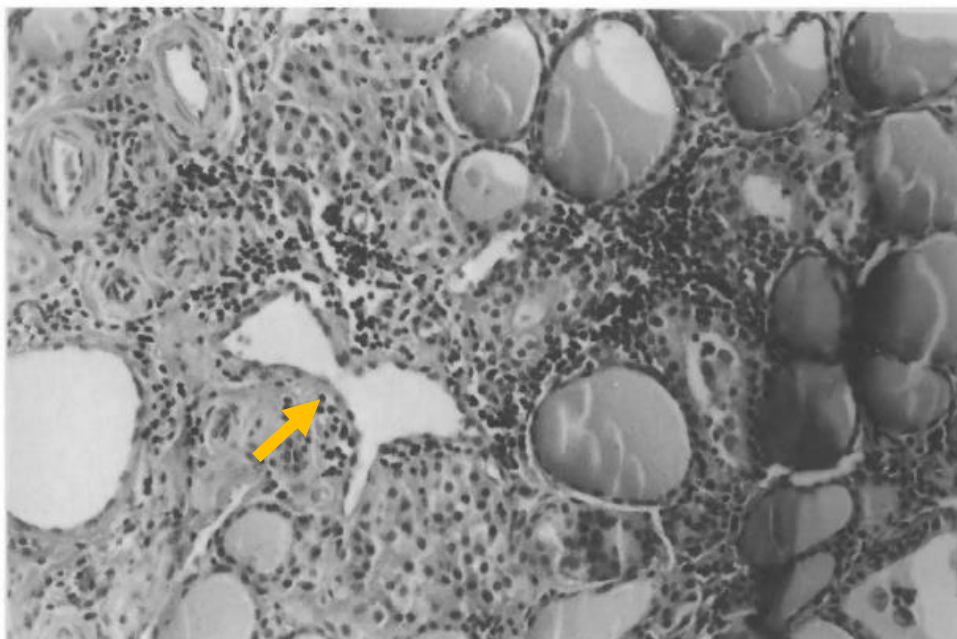


FIGURA 7 - Tireoidite linfocítica em cão com sinais de lesão no neurônio motor inferior e hipotireoidismo primário. Observa-se colapso folicular (seta) e infiltração da glândula tireóide com células plasmocíticas e linfocíticas, ocorrendo perda da morfologia tecidual (JAGGY & OLIVER, 1994).

A prevalência do hipotireoidismo na população canina varia de 0,2% a 0,8%, não estando associada a gênero. A idade média de diagnóstico é em torno dos sete anos de idade, podendo variar desde os cinco meses até os 15 anos. É a endocrinopatia mais comum em cães adultos de médio a grande porte (BERTALAN et al., 2013; GIZA et al., 2016), sendo raças como Golden Retriever, Doberman, Cocker Spaniel, Chow Chow, Schnauzer e Boxer descritas como mais susceptíveis (BORETTI et al., 2003; MOONEY, 2011). Animais castrados possivelmente apresentam maior risco de desenvolvimento da doença (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

Devido à influência dos hormônios tireoidianos em várias funções corporais, os sinais clínicos do hipotireoidismo são variados e não específicos. Os principais sinais estão relacionados a um metabolismo reduzido, como letargia, fraqueza, atrofia muscular, ganho de peso e incluem alterações dermatológicas como alopecia simétrica bilateral no tronco e cauda, piodermite superficial e seborreia (BORETTI et al., 2003; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; BERTALAN, 2013).

Achados laboratoriais como anemia não regenerativa, hipercolesterolemia, aumento da frutossamina e da creatina fosfoquinase (CPK) são frequentes (BORETTI et al., 2003; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; BERTALAN, 2013). Além disso, BORETTI et al. (2003) relata que pode ocorrer também um aumento nas taxas das enzimas hepáticas FA, ALT e aspartato aminotransferase (AST).

A anemia não regenerativa ocorre como consequência da diminuição de utilização de oxigênio nos tecidos devido ao baixo metabolismo, resultando em uma produção diminuída de eritropoietina, além de que a falta de hormônios tireoidianos pode reduzir diretamente a proliferação de células tronco da medula óssea (FERGUSON, 1994; BORETTI et al., 2003). Os hormônios tireoidianos também possuem papel importante na estimulação da síntese lipídica, mobilização e degradação hepática de lipídeos, portanto, sua diminuição favorece a hipercolesterolemia (BERTALAN et al., 2013). O aumento da CPK pode ser explicado por mudanças no metabolismo muscular e presença de

miopatias relacionadas ao hipotireoidismo (BORETTI et al., 2003; BERTALAN et al., 2013). Estudos humanos indicam que ocorre uma diminuição dos canais de cálcio ATP dependentes do retículo sarcoplasmático em portadores de hipotireoidismo, pois os hormônios tireoidianos influenciam na expressão do gene PGC-1, que é mediador desse mecanismo. Como uma tentativa de regulação da diminuição desses canais, há um aumento compensatório na quantidade de CPK (LIMA et al., 2012).

Atualmente, o diagnóstico do hipotireoidismo é realizado através da mensuração do T4 livre (fT4), após a identificação de sinais clínicos coerentes com a apresentação da doença (MOONEY, 2011). Um painel tireoidiano completo é recomendado para uma maior precisão diagnóstica, sendo mensurados também o T4 total (TT4) e o TSH (MOONEY, 2011; BERTALAN et al., 2013). Somente a mensuração do TT4 não é suficiente para o diagnóstico, pois outras patologias não tireoidianas podem causar um decréscimo no T4. Embora seja considerado teste padrão ouro de diagnóstico, o teste de estimulação do TSH caiu em desuso devido à uma disponibilidade limitada de TSH bovino e alto preço do TSH humano (BORETTI et al., 2003). Caso o animal seja portador do hipotireoidismo primário, após a estimulação com o TSH haverá pouca resposta na produção de T4 (JAGGY & OLIVER, 1994), enquanto no hipotireoidismo secundário ou terciário, haverá aumento na produção de hormônios tireoidianos após a estimulação com TSH, pois a tireóide ainda é funcional (FINORA & GRECO, 2007).

O diagnóstico do hipotireoidismo primário é considerado definitivo quando os valores de fT4 e TT4 encontram-se abaixo do referencial e a concentração de TSH estiver acima do limite de referência, levando sempre em consideração a presença de sinais clínicos e achados laboratoriais consistentes com a apresentação da doença. Já no hipotireoidismo secundário e terciário, devido à falha na glândula pituitária e hipotálamo, a produção de TSH fica comprometida, fazendo com que a concentração sérica desse hormônio também esteja abaixo dos valores de referência (HIGGINS et al., 2006; FINORA & GRECO, 2007).

Apesar de incomuns, sinais neurológicos foram descritos de 7,5% (BERTALAN et al., 2013) até 29% dos cães com hipotireoidismo primário (GIZA et al., 2016), sendo a neuropatia periférica a alteração mais descrita (JAGGY et al., 1994; SCOTT-MONCRIEFF, 2007). Sinais neurológicos centrais e periféricos associados ao hipotireoidismo foram descritos em cães, tais como desorientação, andar em círculos, alteração do nível de consciência, tetraparesia, redução da propriocepção e dos reflexos espinhais (sinais corticais) e inclinação de cabeça e nistagmo (sinais vestibulares) (HIGGINS et al., 2006; GIZA et al., 2016). BERTALAN et al. (2013) citam a ocorrência de paralisia de nervos cranianos, sendo os nervos facial, vestibulococlear e trigêmeo afetados mais frequentemente, gerando sinais como ptose palpebral e labial, reflexo palpebral diminuído ou ausente e paralisia facial.

O cérebro possui maior resistência ao comprometimento resultante do decréscimo de T4 circulante. Existem alguns mecanismos que possuem a finalidade de proteger o cérebro da deficiência de hormônio tireoidiano, que incluem o aumento da captação de hormônios tireoidianos pelo cérebro através da barreira hematoencefálica, aumento local da expressão e atividade de enzimas que realizam a conversão de T4 para T3 e diminuição da degradação dos hormônios ativos e do direcionamento para a circulação sistêmica (HIGGINS et al., 2006).

O sistema nervoso periférico (SNP) dos mamíferos possivelmente é poupado dos efeitos do hipotireoidismo devido a uma limitada expressão de receptores de hormônio tireóide nos tecidos constitutivos do SNP de adultos (ROSSMEISL, 2010; UTSUGI et al., 2014). Estudos em ratos revelam que a expressão desses receptores parece estar concentrada na raiz dorsal dos gânglios nervosos. Apesar de não alterar significativamente o funcionamento do SNP, o hipotireoidismo pode inibir ou interferir na capacidade de regeneração dos nervos periféricos diante de insultos patológicos (ROSSMEISL, 2010).

A patofisiologia das manifestações neurológicas associadas ao hipotireoidismo ainda não é claramente elucidada. Do ponto de vista fisiológico, a tiroxina (T4) é responsável pela estimulação da respiração mitocondrial, consequentemente facilitando a produção de trifosfato de adenosina (ATP) no

metabolismo aeróbico. O ATP é então transportado através da membrana mitocondrial, estimulando a ação da enzima ATPase e aumentando a atividade da bomba de sódio e potássio ATP dependente. No caso do hipotireoidismo, com a produção de T4 deficiente, a produção de ATP também diminui, prejudicando a bomba de sódio e potássio e, como consequência, o transporte axonal é reduzido, podendo levar à degeneração axonal e neuropatia periférica (JAGGY et al., 1994; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; BERTALAN et al., 2013).

Os hormônios tireoidianos também induzem a expressão da dineína e de proteínas tubulares, que são proteínas essenciais ao transporte axonal, estando envolvidas nas funções microtubulares. Alterações na função e formação microtubular podem levar a um transporte axonal lento e resultar na degradação do axônio, além de impedir a regeneração do mesmo (ROSSMEISL et al., 2010; BERTALAN et al., 2013).

Outros autores citam outra teoria que pode explicar a patogenia das neuropatias no hipotireoidismo, em que ocorre retenção de líquidos e são criados depósitos mucosos, resultando em dano aos nervos por compressão (UTSUGI et al., 2014; GIZA et al., 2016). O surgimento desses depósitos mucosos é considerado como possível patofisiologia da paralisia de nervos faciais e vestibulares (JAGGY & OLIVER, 1994; BERTALAN et al., 2013). Esses depósitos mucosos surgem da alteração no metabolismo das células de Schwann, causando desmielinização, mecanismo descrito amplamente na patogenia do hipotireoidismo humano (FIGURA 8) (KHEDR et al., 2000; TSUBOI et al., 2013; UTSUGI et al., 2014).

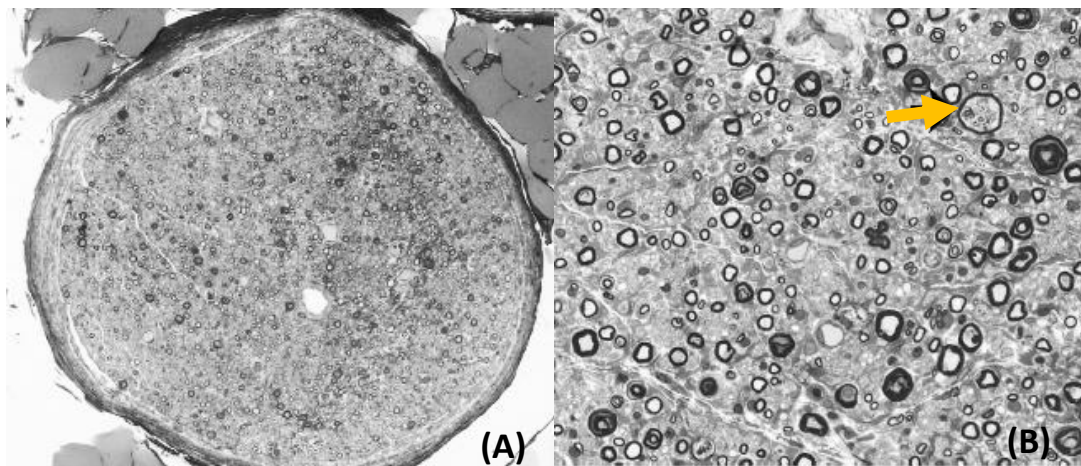


FIGURA 8 - (A) Lâmina realizada a partir de biópsia de nervo de cão da raça Collie de 12 anos diagnosticado com hipotireoidismo e apresentando sinais de fraqueza progressiva. Observa-se depleção de fibras mielinizadas. (B) Imagem ampliada demonstrando degeneração axonal e desmielinização de fibras (seta) (adaptado de CUDDON, 2002).

A deficiência de T4 prejudica a absorção dos triglicerídeos, causando hiperlipidemia, fator de risco para a ocorrência de aterosclerose, além de aumentar a viscosidade sanguínea predispondo a episódios tromboembólicos. Portanto, a ocorrência de sinais neurológicos no hipotireoidismo pode resultar de eventos isquêmicos e infartos teciduais causados pelo aumento de lipídeos no sangue (HIGGINS et al., 2006; BERTALAN et al., 2013).

Dentre as alterações neurológicas mais descritas que podem ser causadas pelo hipotireoidismo encontram-se a neuropatia periférica, a síndrome vestibular periférica e coma mixedematoso, além de alterações neuromusculares, megaesôfago, paralisia de laringe e miopatias (JAGGY & OLIVER, 1994; SCOTT-MONCRIEFF, 2007; GIZA et al., 2016).

A neuropatia periférica é caracterizada por fraqueza generalizada com tetraparesia, hiporreflexia, hipotonia, ataxia, propriocepção ausente ou diminuída e reflexos diminuídos, sendo piores nos membros pélvicos (SCOTT-MONCRIEFF, 2007; BERTALAN et al., 2013). Um mecanismo de dano aos nervos por compressão é sugerido devido aos depósitos mucosos que são higroscópicos, causando edemas sub perineurais (FIGURA 9) (CUDDON et al.,

2012; UTSUGI et al., 2014), além de desmielinização e degeneração axonal (GIZA et al., 2016).

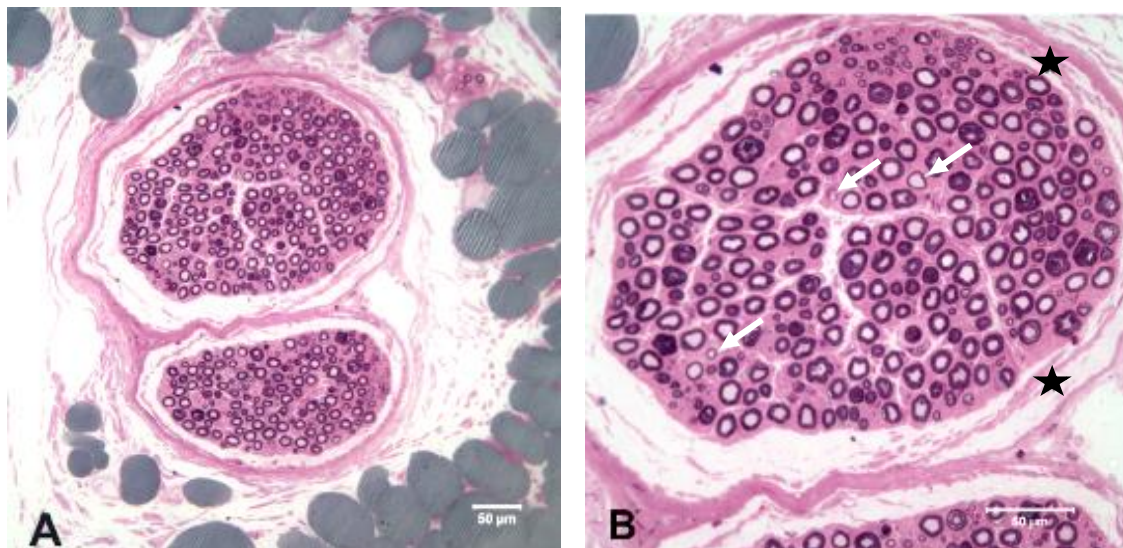


FIGURA 9 - (A) Fascículos nervosos com edema sub perineural. Apesar de não apresentar degeneração dos axônios, suspeita-se de perda de fibras, indicando a ocorrência de degeneração prévia; (B) Edema (*) e bainhas de mielina muito finas em relação ao diâmetro do axônio (setas) (UTSUGI et al., 2014).

A desmielinização gera falhas na condução saltatória normal dos neurônios. Em condições normais, o impulso elétrico gera um potencial de ação que irá ser propagado pelo nódulo de Ranvier, induzindo um impulso elétrico ao próximo nódulo através da despolarização e abertura dos canais de sódio. Quando ocorre desmielinização, esse impulso elétrico será dissipado em uma área maior, logo, será transmitido mais lentamente. Se o próximo nódulo puder ser despolarizado após um impulso de maior duração, a condução saltatória será retardada, mas preservada. Nos casos de desmielinização grave, o potencial de ação irá se extinguir, ocorrendo o bloqueio de condução e causando dificuldades motoras (FRANSSEN & VAN DEN BERGH, 2006), possivelmente explicando a fisiopatologia dos sinais neurológicos na neuropatia periférica. A eletromiografia (FIGURA 10) deve ser utilizada para auxílio do diagnóstico, que não deve ser baseado somente nas dosagens de hormônios tireoidianos e presença de sinais neurológicos (GIZA et al., 2016).

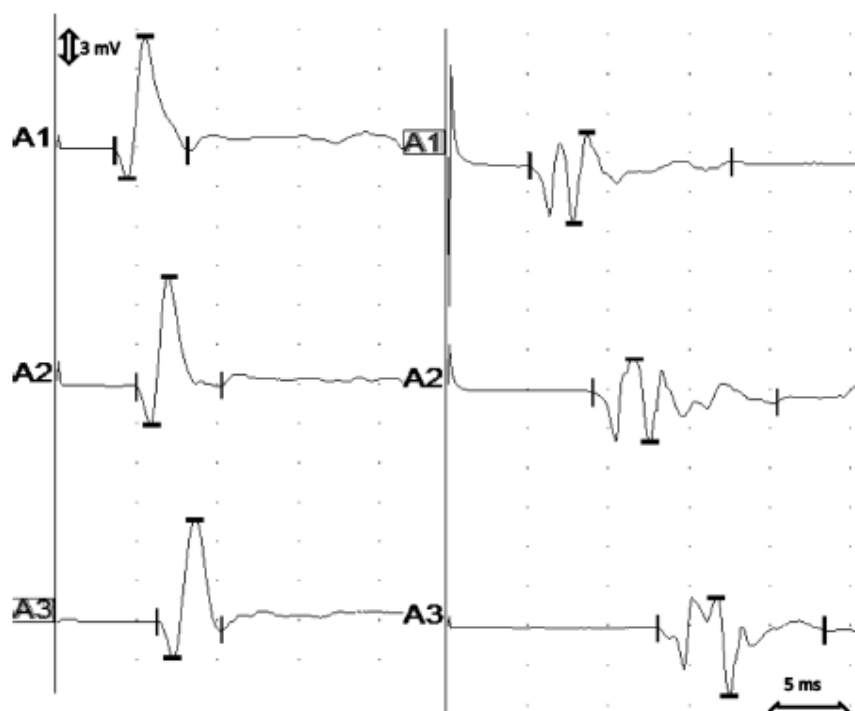


FIGURA 10 - Estudo comparativo da condução nervosa de cães portadores de hipotireoidismo e do grupo controle. À esquerda observa-se a condução considerada normal de animal do grupo controle, enquanto à direita observa-se decréscimo no tamanho das ondas e maior tempo de propagação das mesmas de um cão com suspeita de hipotireoidismo primário (GIZA et al., 2016).

A doença vestibular periférica apresenta sinais agudos e não progressivos na maioria dos casos. Alguns sinais são evidentes, como inclinação de cabeça e estrabismo posicional, andar em círculos e ataxia generalizada. Ao exame neurológico, os reflexos e as reações posturais permanecem inalterados. A bula óssea e membranas timpânicas permanecem intactas e o exame otoscópico revela-se normal (JAGGY & OLIVER, 1994; BERTALAN et al., 2013). Sua fisiopatologia no hipotireoidismo possivelmente está relacionada à compressão do nervo vestibulococlear pelos depósitos mucosos no meato acústico interno no osso temporal, apresentando os sinais típicos de síndromes vestibulares periféricas (JAGGY & OLIVER, 1994; TSUBOI et al., 2012; GIZA et al., 2016). Outra teoria é a de desmielinização segmentar, já que os hormônios tireoidianos são conhecidos por realizar o controle da síntese proteica e produção mielínica na via central auditiva (GIZA et al., 2016).

O tratamento é realizado através da reposição de T4 com a suplementação de levotiroxina (0,02mg/kg) a cada 12 horas, para o resto da vida, podendo sofrer ajustes de acordo com a resposta individual de cada animal (HIGGINS et al., 2006; BERTALAN et al., 2013). LE TRAON et al. (2009) descrevem protocolos com doses de 0,02 mg/kg a cada 24 horas, nos quais a resposta terapêutica é eficiente. Uma vez que o tratamento é iniciado, os sinais clínicos começam a regredir em uma média de 2 a 7 dias (HIGGINS et al., 2006). Os sinais neurológicos costumam apresentar regressão total após um a dois meses de tratamento (JAGGY & OLIVER, 1994; BERTALAN et al., 2013; GIZA et al., 2016). Nos casos em que há paralisia de laringe e megaesôfago a intervenção cirúrgica pode ser necessária (JAGGY & OLIVER, 1994).

O prognóstico costuma ser favorável após instituído o tratamento, porém alguns animais com disfunções neurológicas, como megaesôfago e polineuropatia periférica, podem apresentar sequelas para o resto da vida (JAGGY & OLIVER, 1994; UTSUGI et al., 2014).

2.3 Diabetes *Mellitus*

O diabetes *mellitus* (DM) é uma endocrinopatia complexa de caráter multifatorial, sofrendo influência de fatores ambientais e genéticos (MATTIN et al., 2014; HESS et al., 2000). É caracterizada por hiperglicemia prolongada devido à perda ou disfunção da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, diminuição da sensibilidade à insulina nos tecidos, ou ambos (BEHREND et al., 2018).

A insulina é secretada pelas células beta pancreáticas das ilhotas de Langerhans no pâncreas. Sua síntese e secreção são estimuladas por aumentos na concentração de glicose sanguínea. Em sua fase basal, a insulina é secretada constantemente e continuamente para limitar a produção de glicose hepática e a lipólise quando o animal está em jejum. A fase bolus ocorre quando o animal se alimenta, sendo a insulina liberada como resposta à ingestão de nutrientes. Em animais sadios, essa secreção de insulina sofre ajustes constantes para a manutenção de níveis de glicemia normais (GILOR & GRAVES, 2010).

A classificação do diabetes em cães pode ser realizada baseada na causa da hiperglicemia, podendo ser dividida entre diabetes primário por deficiência insulínica e diabetes primário insulina resistente (FALL et al., 2007; CATCHPOLE et al., 2008). Ainda não há um critério internacional para a classificação do DM (CATCHPOLE et al., 2005; GILOR et al., 2016). Foi sugerida a divisão entre diabetes insulina dependente e diabetes não insulina dependente, mas não é a denominação mais correta, já que todos os cães diabéticos necessitam de reposição insulínica (CATCHPOLE et al., 2008).

O diabetes por deficiência insulínica ocorre quando há uma falha na produção de insulina pelo pâncreas, resultando em hipoinsulinemia. Já no diabetes insulina resistente, há uma falha na função da insulina, resultando em hiperinsulinemia (CATCHPOLE et al., 2005; BEHREND et al., 2018). A hiperglicemia prolongada gera disfunção nas células pancreáticas, sendo assim, animais com diabetes insulina resistente acabam evoluindo para a diabetes por deficiência insulínica (CATCHPOLE et al., 2008).

Muitas vezes não é possível definir a causa do diabetes, mas associa-se sua ocorrência com a destruição das células beta pancreáticas. Hiperglicemia crônica, obesidade, hiperadrenocorticism, fatores genéticos e hipotireoidismo são fatores de risco (CATCHPOLE et al., 2008; BEHREND et al., 2018).

A patofisiologia do diabetes ainda não é claramente elucidada, porém a pancreatite e o fator auto-imune são as causas mais prováveis. A pancreatite crônica pode evoluir para insuficiência pancreática exócrina, comprometendo a função das células beta, e levando ao surgimento do diabetes. Quanto ao diabetes imunomediado, foram identificados anticorpos contra as células beta pancreáticas e anticorpos contra a insulina, mas a patogenia ainda não é tão esclarecida quanto em humanos (CATCHPOLE et al., 2005).

O DM ocorre comumente em animais numa faixa de cinco a 14 anos, sendo relatada uma média diagnóstica entre sete a nove anos (HESS et al., 2000; CATCHPOLE et al., 2005; FALL et al., 2007). Pode acometer cães de todas as raças, sendo as raças Poodle, Samoieda, Keeshonden, Beagles, Schnauzer Miniatura e Terriers mais suscetíveis ao desenvolvimento da patologia (HESS et al., 2000; GUPTILL et al., 2003; BEHREND et al., 2018).

De acordo com MATTIN et al. (2014) a prevalência do DM está entre 0,32 a 1,33%, podendo variar de acordo com cada país e a população avaliada, entre outros fatores. GUPTILL et al. (2003) e PÖPPL et al. (2017) citam que o DM ocorre com mais frequência em fêmeas do que em machos, sendo que fêmeas inteiras têm maior predisposição a desenvolver o DM, entrando em desacordo com os resultados obtidos por MATTIN et al. (2014), em que não há influência desse fator no desenvolvimento do diabetes, considerando-se que fêmeas castradas também apresentam predisposição, devido a uma tendência duas vezes maior à obesidade, que representa um dos fatores de risco do DM.

Os sinais clássicos do DM incluem poliúria e polidipsia, resultantes da hiperglicemia prolongada e glicosúria (CATCHPOLE et al., 2005; BEHREND et al., 2018). Polifagia e perda de peso são sinais clássicos que surgem por conta da incapacidade de utilização da glicose percebida pelo centro de saciedade do hipotálamo e a perda de glicose pela urina, respectivamente (PLOTNICK & GRECO, 1995). O aumento da mobilização de gorduras leva a lipidose hepática, hepatomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e aumento da FA e ALT. Caso esses sinais não venham a ser controlados, ocorre acetonemia, cetonúria e desenvolvimento da cetoacidose. Outros sinais que aparecem com menos frequência são letargia, fraqueza e condição corporal ruim pelo metabolismo comprometido de proteínas (PLOTNICK & GRECO, 1995; BEHREND et al., 2018).

Os sinais neurológicos em cães portadores de diabetes estão relacionados ao desenvolvimento de neuropatias, sendo descritas mononeuropatias ou polineuropatias. Neuropatias periféricas e neuropatias autonômicas são frequentemente relatadas em cães (FOOTE et al., 2018).

O surgimento das neuropatias como uma complicação do DM normalmente ocorre a longo prazo, de meses a anos após o diagnóstico. O tempo de recuperação pode variar e nem sempre ocorre (FOOTE et al., 2018). Logo, o acompanhamento e um controle glicêmico efetivo são de grande importância nos portadores de DM (MORGAN et al., 2008).

Ainda não foi estabelecida a frequência na qual a neuropatia periférica diabética ocorre em cães. O diagnóstico é realizado através da associação dos

sinais clínicos, com anormalidades na eletromiografia e biópsias de nervos e músculos. A eletromiografia sugere atividade elétrica espontânea, diminuição da amplitude da onda M (sugestivos de alterações no axônio) e baixa velocidade de condução de nervos sensoriais e motores (sugestivo de desmielinização). Na análise histopatológica, observa-se a degeneração axonal com desmielinização segmentar (MORGAN et al., 2008). Pode ocorrer a redução das fibras mielinizadas nos cães diabéticos, alteração também relatada em pacientes humanos com neuropatia precoce e modelos experimentais de roedores e babuínos diabéticos (WALKER et al., 2001).

As neuropatias periféricas diabéticas são mais descritas em pacientes humanos com DM tipo 2, que não é descrito em cães. Além de que cães diabéticos apresentam redução na velocidade de condução nervosa e desmielinização somente após quatro a cinco anos de evolução da doença com pouco controle glicêmico (WALKER et al., 2001).

A síndrome de Horner é classificada como uma neuropatia autonômica e os sinais clínicos são miose, anisocoria, ptose palpebral e enoftalmia (SCAGLIOTTI, 1980; HOLLAND, 2007; FOOTE et al., 2018). A inervação simpática para o globo ocular é complexa e pode ser dividida em três partes: central, pré-ganglionar (fibras mielinizadas) e pós-ganglionar (fibras não mielinizadas) (FOOTE et al., 2018). Estudos em cães com diabetes mellitus demonstraram alterações patológicas significativas nas fibras pré-ganglionares simpáticas em comparação às fibras pós-ganglionares, sendo consistentes com os achados de HOLLAND et al (2007), em que os sinais são compatíveis com lesão pré-ganglionar. Os sinais da síndrome de Horner podem ocorrer por conta da falha do tônus simpático sobre os músculos dilatador da pupila, músculo de Muller e da musculatura lisa periorbital devido à redução de fibras mielinizadas (SCAGLIOTTI, 1980).

Em humanos, a neuropatia autonômica cardíaca pode ser associada ao diabetes por conta do bloqueio do nervo vago, sendo que os pacientes estão mais propensos a desenvolver arritmias e infartos, aumentando a taxa de mortalidade dos portadores da doença (OPIE et al., 1979; DOKKEN, 2008). KENEFICK et al. (2007) confirmaram a existência de neuropatia autonômica

cardíaca em cães, porém não foram realizados estudos para estabelecer a relação desse achado com o estado clínico dos animais e nem com os índices de mortalidade. Em contrapartida, OPIE et al. (1979) relataram a ocorrência de acúmulo intersticial de glicoproteínas, colesterol e triglicerídeos no miocárdio de cães com diabetes.

Apesar de incomum, o insulinoma é uma alteração que pode ocorrer em cães diabéticos causando sinais neurológicos, tais como convulsões, ataxia, letargia, fraqueza e coma, relacionados à hipoglicemia persistente. É considerada a neoplasia pancreática que ocorre com mais frequência em cães, caracterizada por secreção excessiva de insulina pelas células tumorais do pâncreas (GOUTAL et al., 2012; FUKUSHIMA et al., 2015).

Em pacientes humanos portadores de DM, o tratamento com medicamentos insulínogênicos e a resistência à insulina possivelmente levam à hiperplasia pancreática e induzem a formação de insulinomas. A relação entre o diabetes e a ocorrência de insulinomas ainda não é bem esclarecida em cães (BRYSON et al., 2007; BEATRICE et al., 2018).

O SNC obtém energia através do metabolismo da glicose e a captação de glicose ocorre independente da presença de insulina. Porém, na presença de insulinomas, um estado geral de hipoglicemia se instala, causando neuroglicopenia. Ocorre lesão às células do SNC devido à limitação de energia aos neurônios, que aumenta a excitabilidade por sensibilização neuronal, gerando morte neuronal por estimulação excessiva (FIGURA 11). Apesar de as alterações cerebrais em pacientes com hipoglicemia serem supostamente reversíveis, o diagnóstico precoce e tratamento eficaz são necessários para que não ocorram lesões neurológicas irreversíveis (SHIMADA et al., 2000; GOUTAL et al., 2012).

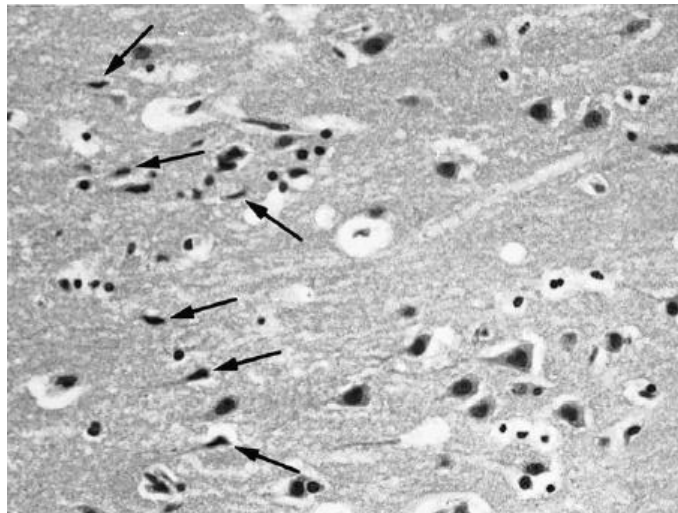


FIGURA 11 - Córtex cerebral de cão com insulinoma apresentando sinais neurológicos. Lesões neuronais isquêmicas (setas) são evidenciadas devido à necrose aguda em cão hipoglicêmico (SHIMADA et al., 2000).

Além da hipoglicemia (glicemia < 70 mg/dL) e níveis séricos de insulina aumentados, a visualização do tumor pancreático é essencial. A TC contrastada (FIGURA 12) possui alta sensibilidade para a detecção dos insulinomas, mas não representa um método tão eficaz na localização precisa desses tumores, ou seja, em qual parte do pâncreas se encontram. A visualização pré-operatória do tumor auxilia na remoção cirúrgica e é necessária para o diagnóstico definitivo e tratamento (FUKUSHIMA et al., 2015; GOUTAL et al., 2012; BUIHAND et al., 2018).

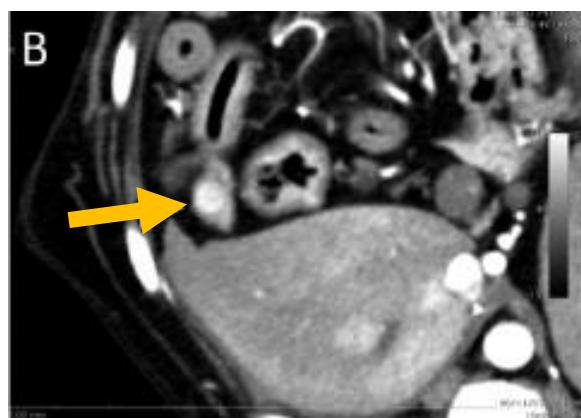


FIGURA 12 - TC contrastada de cão com insulinoma. Área hiperecólica (seta) evidenciando a presença do tumor (FUKUSHIMA et al., 2015).

O diagnóstico do DM é realizado através dos sinais clínicos, exame físico, análise de hemograma e bioquímicos, eletrólitos, urinálise e cultura urinária e avaliação dos níveis de T4 para descartar outras doenças. Além dos sinais clínicos clássicos de diabetes, os níveis de glicemia em jejum devem estar elevados (acima de 200 mg/dL) e a glicosúria presente, considerando as alterações hepáticas e aumento nos níveis de colesterol e triglicerídeos (RUCINSKY et al., 2010). Concentrações de frutossamina e hemoglobina glicada podem auxiliar tanto no diagnóstico, quanto na monitoração dos animais diabéticos (MILLER, 1995; BEHREND et al., 2018).

O diabetes não pode ser curado, mas deve ser controlado a fim de evitar complicações (CHANSTAIN & NICHOLS, 1984). O tratamento requer reposição exógena de insulina, contando com uma dose inicial de 0,25 U/kg a cada 12 horas, realizando as injeções sempre junto à alimentação. Além do tratamento medicamentoso, a adequação da dieta deve ser realizada para redução de peso, caso haja obesidade, e para minimizar a possibilidade de hiperglicemia pós-prandial. O ajuste da dose da insulina pode ser necessário, por isso a monitoração é um fator importante do tratamento (BEHREND et al., 2018).

É importante diferenciar os cães com DM daqueles que possuem hiperglicemia transitória ou um leve aumento da glicose sanguínea, pois há divergências no tratamento. Esses pacientes devem ser tratados com outras medidas terapêuticas, que não a insulino-terapia (BEHREND et al., 2018).

A expectativa média de vida de cães diabéticos é de três anos após a confirmação do diagnóstico, com a maior taxa de mortalidade ocorrendo nos primeiros seis meses, devido à uma dificuldade de estabilização inicial, pois muitos animais já chegam descompensados (FALL et al., 2007), porém, os animais podem viver mais de cinco anos com o DM caso haja monitoração frequente e adequado controle glicêmico (JERICÓ et al., 2017). Cães com insulinoma têm prognóstico reservado a ruim, principalmente pela ocorrência de metástases para linfonodos e fígado, sendo a expectativa de vida menor que seis meses nos estágios mais avançados da doença (BRYSON et al., 2007).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho avaliou a correlação entre sinais neurológicos, sua patofisiologia e a possível associação com doenças endócrinas. Apesar de raros, os sinais neurológicos em portadores de endocrinopatias devem ser considerados como diagnósticos diferenciais por trazerem complicações sérias.

A literatura carece de estudos relativos à incidência, prevalência e distribuição das endocrinopatias nas populações caninas. Deve-se buscar um maior esclarecimento sobre como as doenças endócrinas atuam a nível celular para um melhor entendimento dos sinais neurológicos.

Semelhanças foram observadas entre as possíveis fisiopatologias das três doenças endócrinas estudadas, como a hiperlipidemia sendo possível fator de risco para o desenvolvimento de trombos e infartos cerebrais, ocorrência de desmielinização das fibras e degeneração axonal, além do acúmulo de substâncias no interstício das células nervosas que possivelmente são responsáveis por causar toda a alteração patológica. A ocorrência das neuropatias diabéticas também pode estar associada ao acúmulo intersticial de glicoproteínas causando degeneração mielínica, relação discutida de maneira semelhante entre o desenvolvimento de alterações neurológicas no hipotireoidismo e os acúmulos de muco.

A incidência dos sinais neurológicos ainda é considerada baixa, podendo ser explicada por uma expectativa de vida curta desses animais endocrinopatas devido à vários fatores, o que possivelmente dificulta o desenvolvimento completo da sintomatologia clínica. Além disso, foram observadas grandes semelhanças entre os mecanismos fisiopatológicos das endocrinopatias em cães e seres humanos, estabelecendo uma ferramenta importante para futuras análises em modelos experimentais.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEATRICE, Laura et al. Concurrent endocrine neoplasias in dogs and cats: a retrospective study (2004–2014). **Veterinary Record**, London, v. 182, n. 11, p. 323-323, 2018.

BEHREND, Ellen et al. 2018 AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, South Bend, v. 54, n. 1, p. 1-21, 2018.

BEHREND, E. N. et al. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1292-1304, 2013.

BERTALAN, Abigail et al. Neurologic manifestations of hypothyroidism in dogs. **Compendium: continuing education for veterinarians**, Yardley, 2013.

BLOIS, Shauna L. et al. Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996–2009). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 238, n. 12, p. 1616-1621, 2011.

BORETTI, F. S. et al. Clinical, hematological, biochemical and endocrinological aspects of 32 dogs with hypothyroidism. **Schweizer Archiv fur Tierheilkunde**, Zürich, v. 145, n. 4, p. 149-56, 158-9, 2003.

BRYSON, Elizabeth R. et al. Insulinoma in a dog with pre-existing insulin-dependent diabetes mellitus. **Journal of the American Animal Hospital Association**, South Bend, v. 43, n. 1, p. 65-69, 2007.

BUISHAND, Floryne O. et al. Utility of contrast-enhanced computed tomography in the evaluation of canine insulinoma location. **Veterinary Quarterly**, Boston, v. 38, n. 1, p. 53-62, 2018.

CAPEN, Charles C.; MARTIN, Sharron L. Mechanisms that lead to disease of the endocrine system in animals. **Toxicologic pathology**, California, v. 17, n. 2, p. 234-249, 1989.

CARVALHO, Karen S.; GRUNWALD, Tal; DE LUCA, Francesco. Neurological complications of endocrine disease. In: **Seminars in pediatric neurology**. Philadelphia, WB Saunders, 2017. p. 33-42.

CATCHPOLE, B. et al. Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks?. **Diabetologia**, Berlin, v. 48, n. 10, p. 1948-1956, 2005.

CATCHPOLE, B. et al. Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. **Journal of small animal practice**, Oxford, v. 49, n. 1, p. 4-10, 2008.

CHASTAIN, C. B.; NICHOLS, C. E. Current concepts on the control of diabetes mellitus. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, Philadelphia, v. 14, n. 4, p. 859-872, 1984.

CUDDON, Paul A. Acquired canine peripheral neuropathies. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 32, n. 1, p. 207-249, 2002.

DE BRUIN, C. et al. Cushing's disease in dogs and humans. **Hormone Research in Paediatrics**, Basel, v. 71, n. Suppl. 1, p. 140-143, 2009.

DEWEY, C. W.; DA COSTA, R. C. Neurologia canina e felina, Guia prático. 2017.

DOKKEN, Betsy B. The pathophysiology of cardiovascular disease and diabetes: beyond blood pressure and lipids. **Diabetes Spectrum**, v. 21, n. 3, p. 160-165, 2008.

FALL, Tove et al. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. **Journal of veterinary internal medicine**, Philadelphia, v. 21, n. 6, p. 1209-1216, 2007.

FERGUSON, Duncan C. Update on diagnosis of canine hypothyroidism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 515-539, 1994.

FINORA, Kevin; GRECO, Deborah. Hypothyroidism and myxedema coma. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, New York, v. 29, p. 19-32, 2007.

FOOTE, Braidee C. et al. Retrospective analysis of ocular neuropathies in diabetic dogs following cataract surgery. **Veterinary ophthalmology**, Osney Mead, v. 22, n. 3, p. 284-293, 2019.

FRANSEN, Hessel et al. Nerve conduction studies in polyneuropathy: practical physiology and patterns of abnormality. **Acta neurologica belgica**, v. 106, n. 2, p. 73-81, 2006.

FUKUSHIMA, Kenjiro et al. Characterization of triple-phase computed tomography in dogs with pancreatic insulinoma. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 77, n. 12, p. 1549-1553, 2015.

GILOR, Chen; GRAVES, Thomas K. Synthetic insulin analogs and their use in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p. 297-307, 2010.

GILOR, Chen; GRAVES, Thomas K. Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 26, n. 2, p. 98-108, 2011.

GILOR, Chen et al. What's in a name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters. **Journal of veterinary internal medicine**, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 927-940, 2016.

GIZA, Elżbieta Gabriela et al. Electrodiagnostic studies in presumptive primary hypothyroidism and polyneuropathy in dogs with reevaluation during hormone replacement therapy. **Acta Veterinaria Scandinavica**, London, v. 58, n. 1, p. 32, 2015.

GOUTAL, Caroline M.; BRUGMANN, Bonnie L.; RYAN, Kirk A. Insulinoma in dogs: a review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, South Bend, v. 48, n. 3, p. 151-163, 2012.

GRAHAM, Peter A.; REFSAL, Kent R.; NACHREINER, Raymond F. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 37, n. 4, p. 617-631, 2007.

GUPTILL, L.; GLICKMAN, L.; GLICKMAN, N. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970–1999). **The Veterinary Journal**, London, v. 165, n. 3, p. 240-247, 2003.

HESS, Rebecka S.; KASS, Philip H.; WARD, Cynthia R. Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 216, n. 9, p. 1414-1417, 2000.

HIGGINS, Michael A.; ROSSMEISL JR, John H.; PANCIERA, David L. Hypothyroid-associated central vestibular disease in 10 dogs: 1999–2005. **Journal of veterinary internal medicine**, Philadelphia, v. 20, n. 6, p. 1363-1369, 2006.

HOLLAND, C. T. Bilateral Horner's syndrome in a dog with diabetes mellitus, **The Veterinary record**, London, p. 2007.

JAGGY, Andre; OLIVER, John E. Neurologic manifestations of thyroid disease. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 487-494, 1994.

JAGGY, André et al. Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 8, n. 5, p. 328-336, 1994.

JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery. Tratado de medicina interna de cães e gatos, volume 2. 2017.

KENEFICK, S. et al. Evidence of cardiac autonomic neuropathy in dogs with diabetes mellitus. **Veterinary record**, London, v. 161, n. 3, p. 83-88, 2007.

KENT, Michael S. et al. Survival, neurologic response, and prognostic factors in dogs with pituitary masses treated with radiation therapy and untreated dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, Philadelphia, v. 21, n. 5, p. 1027-1033, 2007.

KHEDR, Eman M. et al. Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings. **Neuropsychobiology**, Basel, v. 41, n. 2, p. 88-94, 2000.

KOENIG, Amie. Endocrine emergencies in dogs and cats. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, Philadelphia, v. 43, n. 4, p. 869-897, 2013.

KOJIMA, K. et al. Analysis of serum corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme in dogs with hepatobiliary diseases. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 58, n. 5, p. 257-262, 2017.

LE TRAON, G. et al. Clinical evaluation of a novel liquid formulation of L-thyroxine for once daily treatment of dogs with hypothyroidism. **Journal of veterinary internal medicine**, Philadelphia, v. 23, n. 1, p. 43-49, 2009.

LEMETAYER, Julie; BLOIS, Shauna. Update on the use of trilostane in dogs. **The Canadian veterinary journal**, Guelph, v. 59, n. 4, p. 397-407, 2018.

LIMA, Josivan Gomes de et al. Influence of thyroid function in CPK serum levels. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 3, p. 190-194, 2012.

MATTIN, M. J. et al. An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. **VETERINARY MICROBIOLOGY**, London, v. 174, n. 14, p. 349, 2014.

MILLER, Ellen. Long-term monitoring of the diabetic dog and cat: clinical signs, serial blood glucose determinations, urine glucose, and glycated blood proteins. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 25, n. 3, p. 571-584, 1995.

MOONEY, C. T. Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis. **New Zealand veterinary journal**, Wellington, v. 59, n. 3, p. 105-114, 2011.

MORGAN, Megan J. et al. Clinical peripheral neuropathy associated with diabetes mellitus in 3 dogs. **The Canadian Veterinary Journal**, Guelph, v. 49, n. 6, p. 583, 2008.

O'NEILL, D. G. et al. Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 57, n. 7, p. 365-373, 2016.

OPIE, L. H.; TANSEY, M. J.; KENNELLY, B. M. The heart in diabetes mellitus. Part I. Biochemical basis for myocardial dysfunction. **South African medical journal**, Cape Town, v. 56, n. 6, p. 207-211, 1979.

PARRY, Nicola MA. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **UK Vet Companion Animal**, v. 17, n. 2, p. 14-18, 2012.

PETERSON, Mark E. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. **Clinical techniques in small animal practice**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 2-11, 2007.

PLOTNICK, Arnold N.; GRECO, Deborah S. Diagnosis of diabetes mellitus in dogs and cats: contrasts and comparisons. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 25, n. 3, p. 563-570, 1995.

PÖPPL, Álan Gomes et al. Frequency of endocrinopathies and characteristics of affected dogs and cats in southern brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**, Rio Grande do Sul, v. 44, p. 1-9, 2016.

PÖPPL, Alan Gomes et al. Canine diabetes mellitus risk factors: A matched case-control study. **Research in veterinary science**, Oxford, v. 114, p. 469-473, 2017.

RIJNBERK, A. D.; KOOISTRA, Hans S.; MOL, Jan A. Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans. **Growth hormone & IGF research**, London, v. 13, p. S158-S164, 2003.

ROSSMEISL JR, J. H. Resistance of the peripheral nervous system to the effects of chronic canine hypothyroidism. **Journal of veterinary internal medicine**, Philadelphia, v. 24, n. 4, p. 875-881, 2010.

RUCINSKY, Renee et al. AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, London, v. 46, n. 3, p. 215-224, 2010.

SANDERS, Karin; KOOISTRA, Hans S.; GALAC, Sara. Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. **The Veterinary Journal**, London, 2018.

SAWADA, Harumi et al. Pituitary size alteration and adverse effects of radiation therapy performed in 9 dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. **Research in veterinary science**, London, v. 118, p. 19-26, 2018.

SCAGLIOTTI, Randall H. Current concepts in veterinary neuro-ophthalmology. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, Philadelphia, v. 10, n. 2, p. 417, 1980.

SCARLETT, Janet M. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. **The veterinary clinics of north america. Small animal practice**, Philadelphia, v. 24, n. 3, p. 477-486, 1994.

SCOTT-MONCRIEFF, J. Catharine. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 37, n. 4, p. 709-722, 2007.

SHIMADA, A. et al. Hypoglycaemic Brain Lesions in a Dog with Insulinoma. **Journal of comparative pathology**, Liverpool, v. 122, n. 1, p. 67-71, 2000.

TSUBOI, Masaya et al. Pathological features of polyneuropathy in three dogs. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, p. 12-0224, 2012.

UTSUGI, Shinichi; SAITO, Miyoko; SHELTON, G. Diane. Resolution of polyneuropathy in a hypothyroid dog following thyroid supplementation. **Journal of the American Animal Hospital Association**, South Bend, v. 50, n. 5, p. 345-349, 2014.

VAN LANEN, Kathleen; SANDE, Allison. Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. **Topics in companion animal medicine**, New York, v. 29, p. 88-95, 2014.

VAN BOKHORST, Kirsten L. et al. Concurrent pituitary and adrenocortical lesions on computed tomography imaging in dogs with spontaneous hypercortisolism. **Journal of veterinary internal medicine**, Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 72-78, 2019.

WALKER, David et al. Nerve pathology in the type 1 diabetic dog: effects of treatment with sulindac. **Journal of the Peripheral Nervous System**, New York, v. 6, n. 4, p. 219-226, 2001.

WOOD, Farica D. et al. Diagnostic imaging findings and endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism that did or did not have neurologic abnormalities: 157 cases (1989–2005). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 231, n. 7, p. 1081-1085, 2007.