

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS
DOMÉSTICOS

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO FELINO – RELATO DE CASO

AUTORA: CAMILA SELZER NINOMIYA

PORTO ALEGRE

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS
DOMÉSTICOS

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO FELINO – RELATO DE CASO

Autora: Camila Selzer Ninomiya

Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Clínica Médica de Felinos Domésticos.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda V. Amorim da Costa

Co-orientadora: Dra. Silvana Bellini Vidor

PORTO ALEGRE

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Ninomiya, Camila Selzer Ninomiya
HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO FELINO - RELATO DE
CASO / Camila Selzer Ninomiya Ninomiya. -- 2019.
24 f.
Orientadora: Fernanda Vieira Amorim da Costa.

Coorientador: Silvana Bellini Vidor.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Especialização em Clínica Médica de
Felinos Domésticos, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Hipocalemia. 2. Hipertensão. 3. Tumor. 4.
Adrenal. I. Vieira Amorim da Costa, Fernanda, orient.
II. Bellini Vidor, Silvana, coorient. III. Título.

Camila Selzer Ninomiya

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO FELINO – RELATO DE CASO

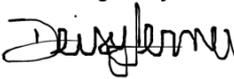
Aprovado em 03 de Agosto de 2019

APROVADO POR:



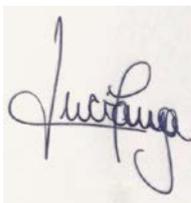
Prof. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa / Silvana Bellini Vidor

Orientadora e Presidente da Comissão

DocuSigned by:

9DF0A28367C042A...

M.V., MSc. Deisy Lerner

Membro da Comissão



M.V., MSc. Luciana Zang

Membro da Comissão

RESUMO

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é causado por um distúrbio da adrenocortical caracterizado por excreção autônoma e excessiva de aldosterona. As consequências da secreção excessiva de aldosterona estão relacionadas com o aumento da retenção de sódio e água e excreção de potássio, que ocasionarão, respectivamente, hipertensão arterial sistêmica e hipocalemia grave. Geralmente é causada por neoplasias da glândula adrenal, como adenomas ou carcinomas, podendo ocorrer também devido à hiperplasia das adrenais. Os sinais clínicos estão intimamente ligados às consequências do excesso de aldosterona no organismo e a fisiopatologia do processo, de forma que são comumente relatados: fraqueza muscular, ventroflexão cervical, andar plantígrado, dificuldade respiratória e perda de visão. O diagnóstico é feito através de exames clínicos e laboratoriais, sendo de extrema importância investigar todos os pacientes que apresentem hipertensão e/ou hipocalemia, principalmente se refratários ao tratamento. O presente trabalho descreve o caso clínico de um felino macho de 17 anos, sem raça definida (SRD), apresentando inicialmente dificuldade respiratória e fraqueza muscular. O objetivo deste estudo é relatar e discutir sobre hiperaldosteronismo, bem como apresentar as alterações clínicas e laboratoriais demonstradas pelo paciente.

Palavras-chave: Hiperaldosteronismo primário felino; hipertensão; hipocalemia.

ABSTRACT

Primary hyperaldosteronism (PAH) is caused by an adrenocortical disorder characterized by autonomous and excessive aldosterone excretion. The consequences of excessive aldosterone secretion are related to increased sodium and water retention and potassium excretion, which will lead, respectively, to systemic arterial hypertension and severe hypokalemia. It is usually caused by adrenal gland neoplasms, such as adenomas or carcinomas, and may also occur due to adrenal hyperplasia. Clinical signs are closely linked to the consequences of the aldosterone excess in the body and the pathophysiology of the process, so they are commonly reported: muscle weakness, cervical ventroflexion, plantigrade walking, difficulty breathing and vision loss. Diagnosis is made through clinical and laboratory tests, and it is extremely important to investigate all patients with hypertension and / or hypokalemia, especially if they are refractory to treatment. This paper describes a clinical case of a 17-year-old male mixed breed cat (SRD), initially presenting respiratory difficulty and muscle weakness. The aim of this study is to report and discuss hyperaldosteronism, as well as to present the clinical and laboratory alterations demonstrated by the patient.

Keywords: *Feline primary hyperaldosteronism; hypertension; hypokalemia.*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
2.1. Definição	9
2.2. Etiologia e Epidemiologia.....	9
2.3. Anatomo-fisiopatogenia	9
2.4. Sinais Clínicos.....	12
2.5. Diagnóstico	12
2.6. Tratamento	13
3 RELATO DE CASO	14
4 DISCUSSÃO.....	17
5 CONCLUSÕES.....	21
REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é uma anormalidade das glândulas adrenais, na qual existe algum grau de autonomia da secreção de aldosterona acima da requerida para a homeostase dos eletrólitos, independentemente do sistema renina-angiotensina (HARVEY & REFSAL, 2012; DJAJADININGRAT-LAANEN *et al.*, 2011). Geralmente é causada por neoplasias das glândulas adrenais, como adenomas ou carcinomas, podendo ocorrer também devido à hiperplasia das mesmas (DJAJADININGRAT-LAANEN *et al.*, 2011). Em 1983, quase 30 anos após o primeiro relato de caso em humanos por Jerome W. Conn (1955), o HAP foi relatado em um gato (BISGNANO & BRUYETTE, 2012). Desde então, é uma endocrinopatia que tem sido cada vez mais reconhecida e relatada, o que sugere que pode ser relativamente comum em gatos (DJAJADININGRAT-LAANEN *et al.*, 2011).

A aldosterona é um hormônio esteroide com forte atividade mineralocorticoide. Sua função é aumentar a excreção de potássio e de hidrogênio e reabsorver sódio e cloreto nos túbulos contorcidos distais. O objetivo desse mecanismo é regular a pressão arterial e a homeostase do líquido extracelular em resposta às alterações hemodinâmicas e eletrolíticas (CONNELL *et al.*, 2008; SCHULMAN, 2010). Elevados níveis de aldosterona sérica induzem à retenção de sódio e de água, o que resulta em expansão de volume e hipertensão arterial. Concentrações séricas baixas de potássio impedem a célula de exercer o seu potencial de ação, levando assim à fraqueza muscular (SCHULMAN, 2010).

Sinais clínicos como fraqueza muscular geralmente ocorrem quando a concentração plasmática de potássio está menor do que 3.0 mmol/L. São caracterizados como andar plantígrado, dificuldade para pular e ventroflexão cervical. Em alguns casos, a progressão do quadro leva à paresia flácida com hiporreflexia, hipotonia e dificuldade respiratória. Já os sinais clínicos decorrentes da hipertensão arterial são relatados como perda de visão devido ao descolamento de retina e/ou hemorragia intraocular (SPARKES, 2018).

O diagnóstico definitivo é realizado através da dosagem do nível sérico de aldosterona e da concentração plasmática de renina. A ultrassonografia e a tomografia computadorizada das adrenais são úteis na localização e no estadiamento do tumor (GALVAO & CHEW, 2011; SMITH *et al.*, 2012). O tratamento cirúrgico é indicado para as neoplasias, quando não há presença de metástases detectáveis (HARVEY & REFSAL, 2012).

O presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de um gato diagnosticado com hiperaldosteronismo primário, acompanhado durante sete meses.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Definição

Hiperaldosteronismo primário, também conhecido como aldosteronismo primário ou síndrome de Conn, é um distúrbio adrenocortical caracterizado por secreção excessiva e autônoma de mineralocorticóides, principalmente aldosterona, levando a hipertensão arterial sistêmica e / ou hipocalcemia (GALAC *et al.*, 2010).

2.2. Etiologia e Epidemiologia

A idade média dos felinos diagnosticados com hiperaldosteronismo é de 13 anos. No entanto, são relatados casos com idade entre cinco e 20 anos. Não há evidência de predisposição de raça ou de gênero (DJAJADININGRAT-LAANEN *et al.*, 2011).

Dois mecanismos fisiopatológicos podem levar à hipersecreção de aldosterona. A redução no volume de sangue arterial causada por insuficiência cardíaca, doença renal ou hipoproteinemia, ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta resposta fisiológica é chamada de hiperaldosteronismo secundário (DJAJADININGRAT-LAANEN *et al.*, 2011). No hiperaldosteronismo primário, a secreção autônoma de aldosterona é realizada por tecido neoplásico, adenomas da adrenocortical ou adenocarcinomas, ou por hiperplasia da zona glomerulosa da glândula adrenal córtex, também conhecido como hiperaldosteronismo não neoplásico. Em contraste, a secreção de aldosterona nessas situações está associada com atividade de renina suprimida (SCHULMAN, 2010).

2.3. Anatomo-fisiopatogenia

As glândulas adrenais são órgãos retroperitoneais, localizados na porção dorsal da cavidade abdominal próximo da junção toracolombar. Estão situadas crânio-medialmente em relação aos rins e apresentam estreita relação com grandes vasos abdominais. Adicionalmente, a glândula adrenal esquerda localiza-se extremamente próxima à aorta abdominal, e a glândula adrenal direita, próxima à veia cava caudal (DYCE *et al.*, 2010). Em cortes histológicos, a glândula adrenal é dividida em córtex e medula. O córtex é subdividido em três zonas distintas: a zona reticular, mais interna, a zona fasciculada e a zona glomerulosa, mais externa e responsável pela produção de hormônios mineralocorticoides, sendo a aldosterona o

mais importante (DYCE *et al.*, 2010). Quando há estímulo de produção de aldosterona, os ésteres de colesterol são rapidamente convertidos a colesterol e, em seguida, a aldosterona, que é lançada na circulação (DJAJADININGRAT-LAANEN, GALAC & KOOISTRA, 2011).

A secreção de aldosterona, fisiologicamente, depende da ativação do sistema renina-angiotensina e tem como função manter a homeostase sanguínea. Contudo, cada hormônio que constitui este sistema desempenha também um papel importante. A maioria das ações fisiológicas, como a vasoconstrição para regulação da pressão arterial e, sobretudo, a estimulação da síntese de aldosterona, são desempenhadas pela angiotensina II (GOODMAN, 2009; GALAC *et al.*, 2010). Este hormônio é produzido no rim a partir do seu precursor, produzido no fígado e designado de angiotensinogênio. Quando o angiotensinogênio entra na circulação, por ação de uma enzima produzida na região justaglomerular do rim, a renina, sofre clivagem e é transformado em angiotensina I. A angiotensina I é um hormônio biologicamente inativo e, por isso, é convertido por ação da enzima conversora de angiotensina (ECA) em angiotensina II, a forma ativa que irá estimular a produção de aldosterona (GOODMAN, 2009; DIBARTOLA, 2012).

Tanto o sistema renina-angiotensina, quanto as concentrações de potássio, regulam a secreção de aldosterona através de mecanismos de retroalimentação negativa (GALAC *et al.*, 2010). O fator determinante para ativação do *feedback* negativo, desencadeado pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, é a diminuição do volume vascular. Barorreceptores nas arteríolas aferentes dos rins, detectam oscilações de pressão (GALAC *et al.*, 2010; DIBARTOLA, 2012), através da diminuição na perfusão renal, devido à hipotensão sistêmica ou hipovolemia e respondem através da secreção de renina (DIBARTOLA, 2012). Adicionalmente, no túbulo contorcido distal, existem células especializadas, designadas mácula densa, que controlam a concentração de sódio no lúmen renal e que comunicam-se com as células justaglomerulares. Quando a concentração de sódio diminui, por hipovolemia ou perda crônica, a comunicação da mácula densa com as células justaglomerulares leva à liberação de renina (GALAC *et al.*, 2010; DIBARTOLA, 2012). Por último, a hipotensão também leva à estimulação de barorreceptores cardíacos e arteriais, que por sua vez aumentam a atividade simpática e levam ao aumento das catecolaminas na circulação, as quais estimulam receptores adrenérgicos presentes nas células granulares renais a produzirem renina (DIBARTOLA, 2012).

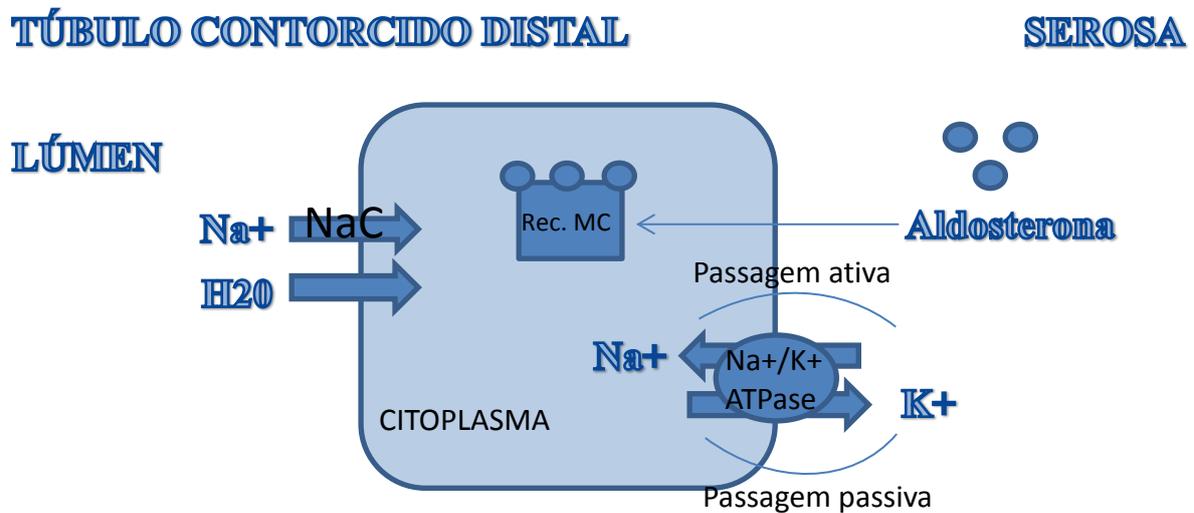
O potássio também atua como mecanismo regulador da aldosterona, exercendo seu efeito regulador independente do sistema renina-angiotensina, pois estimula diretamente a

secreção de aldosterona pelas células da camada glomerulosa. Essas células são extremamente sensíveis às alterações na concentração de potássio extracelular e ajustam a síntese de aldosterona (GOODMAN, 2009). A aldosterona, ao estimular a excreção de potássio, diminui a sua concentração plasmática e diminui o estímulo para a sua secreção (GOODMAN, 2009). Portanto, a hipocalemia atua como um potente fator inibidor da síntese da aldosterona (JAVADI *et al.*, 2005).

No hiperaldosteronismo primário, é característico um aumento da relação aldosterona: renina, acompanhado de hipocalemia, causado por um distúrbio da regulação da aldosterona, pois fisiologicamente, uma concentração baixa de potássio seria suficiente para diminuir a síntese deste mineralocorticoide. No entanto, quando há alteração das adrenais, pode ocorrer a hipersecreção de aldosterona de forma independente dos sistemas de regulação (JAVADI *et al.*, 2004)

Os epitélios dos rins, do cólon e das glândulas salivares são os tecidos-alvo clássicos da aldosterona circulante. Ela passa através da membrana plasmática destas células epiteliais e liga-se ao citoplasma receptor de mineralocorticoide. Em células epiteliais dos túbulos renais distais, resulta na ativação de canais de sódio na membrana apical, gerando o influxo de sódio e água. O fluxo de sódio do exterior para o interior estimula a bomba $\text{Na} + \text{K} + \text{-ATPase}$ na membrana basolateral, sendo assim iniciada a reabsorção ativa de sódio e estabelecendo um gradiente eletrolítico que facilita a passagem passiva de potássio das células para a urina (CONNELL *et al.*, 2008; GALAC *et al.*, 2010) (Figura 1). Com base nisso, é de se esperar que distúrbios que curse com excesso de secreção de aldosterona resultem em hipernatremia, retenção de líquidos e hipertensão arterial, por excesso de reabsorção de sódio e água e hipocalemia por excreção aumentada de íons potássio (DJAJADININGRAT-LAANEN *et al.*, 2011).

Figura 1



2.4. Sinais Clínicos

Dentre os sinais clínicos, a fraqueza, de início repentino ou insidioso, é a manifestação clínica mais comum, seguida de ventroflexão cervical relacionada à polimiopatia hipocalêmica (EGER *et al.*, 1983; MACKAY *et al.*, 1999; ASH *et al.*, 2005; REIMER *et al.*, 2005). Fraqueza dos membros posteriores, espasticidade episódica dos membros anteriores, posicionamento plantígrado, parestesia flácida associada à hiporreflexia, disfagia, desconforto respiratório, letargia e depressão do sistema nervoso central têm sido descritas (ASH *et al.*, 2005; DJAJADININGRAT-LAANEN *et al.*, 2011). Tais achados foram similares aos descritos neste relato, em que o sinal mais frequente era a fraqueza de membros, letargia e desconforto respiratório. Estes sinais ocorrem porque as células musculares tornam-se menos sensíveis aos estímulos nervosos, uma vez que existe um aumento do potencial de repouso da mesma, ou seja, ocorre uma hiperpolarização, por terem perdido potássio para o meio extracelular (FELDMAN & CHURC, 2010).

2.5. Diagnóstico

O teste mais comum realizado para diagnóstico de hiperaldosteronismo é a dosagem de aldosterona plasmática (HARVEY & REFSAL, 2012). Esse teste é considerado imprescindível, e é ponto de partida para outros exames mais sensíveis, uma vez que a

aldosterona elevada é uma característica do hiperaldosteronismo (SCHULMAN, 2010). Os valores de referência variam entre os laboratórios veterinários, onde são efetuadas as análises e de acordo com os métodos utilizados, portanto os clínicos devem guiar-se pelos valores de referência fornecidos pelos mesmos (SCHULMAN, 2010). Geralmente a concentração de aldosterona plasmática (CAP) atinge valores exorbitantes nos felinos com HAP. No entanto, isto não é verdade para todos os casos. Djajadiningrat-Laanen e colaboradores (2011) verificaram que, em quarenta felinos diagnosticados com hiperaldosteronismo primário, apenas trinta apresentavam CAP elevada e a mesma situação foi verificada por Javadi e colaboradores (2005).

Dessa forma, vale ressaltar que a CAP deve ser interpretada conjuntamente com a concentração de potássio, já que este é um potente estimulador da síntese de aldosterona, pois a diminuição do potássio sérico (hipocalemia), num animal normal, inibirá essa secreção. Assim sendo, ao interpretarmos os valores de aldosterona e potássio, podemos inferir que, mesmo que os valores de aldosterona se encontrem dentro do intervalo de referência ou levemente aumentados, perante uma situação de hipocalemia acentuada, estes valores podem ser considerados inapropriadamente elevados (JAVADI *et al.*, 2004; GALAC *et al.*, 2010; SCHULMAN, 2010). Por isso, num caso em que a CAP esteja dentro do limite de referência, mas o potássio se encontre diminuído, o hiperaldosteronismo deve ser sempre considerado. A dosagem de aldosterona plasmática não é considerada um método sensível para a distinção entre hiperaldosteronismo primário e hiperaldosteronismo secundário, sendo necessária a dosagem de renina plasmática (HARVEY & REFSAL, 2012). Essas informações, associadas com os sinais clínicos (hipertensão/hipocalemia), há dados suficientes para o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário (DECLUE *et al.*, 2005; HARVEY & REFSAL, 2012).

2.6. Tratamento

Existem dois tipos de tratamentos possíveis para o HAP: o clínico e o cirúrgico (GALAC *et al.*, 2010). O primeiro tem como objetivo a reposição dos níveis de potássio, a inibição da secreção de aldosterona, assim como o controle da hipertensão, sendo útil para estabilizar o paciente quando a cirurgia é a opção terapêutica escolhida (HARVEY & REFSAL, 2012). Terapia medicamentosa com administração de espironolactona, suplementação de potássio e agentes anti-hipertensivos é necessária em muitos casos. A expectativa de vida relatada em gatos com terapia conservadora varia de meses até anos (ASH

et al., 2005). O tratamento terapêutico inicial deve ser realizado a fim de diminuir os sintomas e danos decorrentes da doença. Já o tratamento cirúrgico, ou seja, a adrenalectomia unilateral é o tratamento de eleição em felinos com hiperaldosteronismo primário por tumores unilaterais, por ser potencialmente curativo, levando à remissão completa da hipocalemia e da hipertensão (GALVAO & CHEW, 2011). É, contudo, importante que não existam evidências de metástases para a realização da adrenalectomia (JAVADI *et al.*, 2005; HARVEY & REFSAL, 2010).

O tratamento recomendado para a hipocalemia consiste na administração oral de gluconato de potássio, na dose de 2-6 mEq a cada 12 horas (HARVEY & REFSAL, 2012), no entanto, em situações de hipocalemia grave pode ser necessária a administração de cloreto de potássio por via intravenosa (IV). Porém, Polzin (2012), alerta que a administração IV de fluídos com potássio aumenta a taxa de filtração glomerular devido a expansão de volume intravascular e consequentemente aumenta a excreção renal de potássio. Desta forma, o tratamento oral seria mais seguro a longo prazo. Adicionalmente, em alguns casos, os pacientes tornam-se refratários ao tratamento com potássio e pode ser necessário associar outros fármacos, como a espironolactona (BISIGNANO & BRUYETTE, 2012). A espironolactona é um antagonista dos receptores de aldosterona, inibindo a reabsorção de sódio no tubo contornado distal do rim e no ducto coletor (GORDON & KITTLESON, 2008). A dose recomendada varia entre 2-4 mg/kg, por via oral a cada 24 horas (GALAC & KOOISTRA, 2011; HARVEY & REFSAL, 2012), devendo-se iniciar com a menor dose recomendada e ir aumentando de acordo com a resposta clínica do paciente.

3 RELATO DE CASO

Um felino macho, castrado, de 17 anos, sem raça definida, peso de 7,410 Kg, foi atendido com queixa de dispneia, vocalizações excessivas e prostração. Apresentava fraqueza muscular, poliúria e polidipsia. Apresentou, no exame clínico, leve dispneia e discreta fraqueza muscular. A pressão arterial sistólica (PAS) foi aferida pelo método *doppler vascular* (Doppler Veterinário DV 610V, MedMega, Franca/SP, Brasil) e esfignomanômetro número 3 (Esfignomanômetro Clínico EC500 Incoterm 29848, Honsun, China) estando 160 mmHg. A glicemia aferida foi 113 mg/dl (padrão: 75 a 140 mg/dL), temperatura retal 39,2°C, frequência cardíaca 192 batimentos por minuto.

Foram realizados exames de hematologia e bioquímica sérica (Creatinina, Alaninoaminotransferase [ALT], Fosfatase Alcalina [FA] e Potássio), urinálise (Exame Qualitativo de Urina [EQU], Urocultura e Relação Proteína Creatinina-Urinária [RPCU]), radiografia de tórax (projeções látero-lateral direita e ventrodorsal) e ultrassonografia abdominal total). As alterações hematológicas incluem moderada hipocalemia (2,92 mmol/L - referência: 4.0-4.5mmol/L), aumento da ALT (525 U/L - referência: 6-83 U/l). Na urinálise, houve hiperestenúria (1064 - referência: 1020 a 1040), leucócitos 1+ (referência: negativo), proteína 3+ (referência: negativo/traços), bactérias 1+ (referência: ausente) e urato amorfo 1+ (referência: raros). No exame ultrassonográfico, o fígado apresentava ecogenicidade aumentada e ecotextura grosseira, e os rins com discreta perda de definição córticomédular e as adrenais não foram caracterizadas.

Não houve crescimento bacteriano na urocultura em meio de cultura em placa de Petri Ágar Sangue e Ágar MacConkey. O paciente ficou internado, recebendo infusão intravenosa lenta de cloreto de potássio a 10% (Samtec®, Ribeirão Preto-SP/Brasil) a 7,6 mL por hora durante 24 horas. Recebeu alta hospitalar, no dia seguinte, com prescrição de citrato de potássio manipulado (na dose de 50mg/kg, pela via oral [p.o.], a cada 24 horas), além de silimarina (180mg/gato, p.o., cada 24 horas) e ômega 3 (500mg/gato p.o., cada 24 horas).

Em consulta de acompanhamento, após 15 dias de sua alta, o paciente manteve a PAS elevada (200 mmHg). Foi então prescrito besilato de anloidipino (1,25 mg/gato p.o., cada 24 horas) e solicitado retorno para avaliação da PAS em 48 horas. Em exame-controle ultrassonográfico, 21 dias após o primeiro, foi visualizado fígado um pouco menos ecogênico. Porém, a vesícula biliar apresentava a parede mais ecogênica e espessa, e a presença de pequena quantidade de lama biliar. A ALT aumentou em dobro o seu valor (1050 U/L). Foi, então, prescrito ácido ursodesoxicólico (15mg/kg p.o., cada 24 horas) até nova revisão.

Oito dias após a última revisão, o gato foi atendido com intensa dispneia e apresentou uma síncope durante o exame clínico. Foi encaminhado imediatamente para suplementação de oxigênio e a aplicação de sulfato de morfina (0,05 mg/kg) e midazolan (0,1 mg/kg) por via intramuscular. Após a estabilização do quadro de dispneia, foi aferida a PAS, que estava em 220 mmHg. A temperatura retal e glicemia estavam dentro do padrão fisiológico para espécie. Foi coletado sangue para realização de exames, nos quais novamente ocorreu hipocalemia (2,08 mmol/L) e aumento da ALT (324 U/L). No dia seguinte, foi aumentada a frequência de besilato de anloidipino (1,25 mg/kg p.o, cada 12 horas), resultando em estabilização da PAS. Durante o período de internação o paciente recebeu, por via intravenosa, cloreto de potássio a 10% (Samtec®, Ribeirão Preto-SP/Brasil) e, após 48 horas, os níveis de potássio estavam

próximos a normalidade e não houveram novos episódios de dispneia. Em nenhum momento durante o período de internação o paciente demonstrou hiporexia. Foi realizado novo exame ultrassonográfico, evidenciando espessamento de alças intestinais (0,27/0,28 cm em jejuno e 0,30 cm em duodeno), com alteração na estratificação das camadas e peristaltismo evolutivo. A cavidade gástrica estava preenchida por conteúdo gasoso, com paredes espessadas e regulares, com cerca de 0,41 cm na porção visualizada. Rins com ecogenicidade levemente aumentada e relação córticomedular levemente alterada. Fígado com dimensões aumentadas, contornos finos e margens regulares. O paciente recebeu alta com prescrição de besilato de anloidipino (1,25 mg p.o., cada 12 horas), omeprazol (0,8 mg/kg p.o., cada 12 horas), ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg p.o., cada 24 horas), silimarina (30 mg/kg p.o., cada 24 horas), citrato de potássio (50 mg/kg p.o., cada 24 horas) e budesonida (0,8 mg/gato p.o., cada 24 horas).

Em retorno, 25 dias após a segunda alta hospitalar, o paciente foi reavaliado e sua PAS continuava a oscilar, assim como o potássio. Devido ao quadro de hipertensão grave associada a hipocalcemia refratária ao tratamento, foi levantada a suspeita de HAP e solicitado exame de relação renina-aldosterona plasmática. O resultado obtido foi de relação aldosterona: renina plasmática de 93,33 ng/mL (referência em felinos de 3 a 38ng/mL), sendo a aldosterona igual a 19,6 ng/mL (referência em felinos: 5 a 13,9 ng/mL) e a renina 0,21 ng/mL/h (referência em felinos: 0,3 a 3,0 ng/mL/h), confirmando o diagnóstico de HAP. Em decorrência disso, foi prescrito espironolactona na dosagem de 2,5 mg/kg, p.o., cada 24 horas.

O paciente voltou a ser atendido, três meses após, com incoordenação motora grave, ataxia, intensa sialorreia, pressionando a cabeça contra a parede, dispneico e muito agitado. No exame físico, foi constatada perda de peso de quase 500 gramas, PAS de 150 mmHg, glicemia 311mg/dl e temperatura retal 37,3°C. O tutor também relatou a ocorrência de episódios convulsivos, durante a anamnese. Após sua estabilização com oxigenioterapia, e diazepam (0,5 mg/kg, IV), foi encaminhado para avaliação neurológica e realização de tomografia computadorizada de crânio no dia seguinte. Como o exame estava dentro dos padrões da normalidade, a principal suspeita associada ao quadro neurológico foi de desequilíbrio hidro-eletrolítico ou acidente vascular cerebral, e o paciente foi internado para receber fluidoterapia intravenosa de Solução de Ringer com lactato e ficar em observação. Foi realizado novamente exame de relação renina:aldosterona plasmática, onde notou-se leve aumento. O paciente recebeu alta hospitalar quatro dias após, já estabilizado, sem necessidade de tratamento específico para controle de convulsões.

Quase dois meses após a última internação, o paciente retornou à clínica com queixa de emagrecimento progressivo. Havia perdido mais 400 gramas nesses últimos dois meses. Foi solicitado novo exame ultrassonográfico e exames de sangue (hemograma completo, creatinina, ureia, potássio e bilirrubina total). Nos exames bioquímicos, apresentou creatinina de 2,2 mg/dL, ureia de 96,20 mg/dL e bilirrubina total 0,6 mg/dL. Foi solicitada colocação de sonda esofágica para manejo nutricional do paciente, contudo, este apresentou parada cardiorrespiratória minutos após o término do procedimento, vindo a óbito.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo relata o caso de um felino, 17 anos de idade, macho, de pelo curto, SRD, diagnosticado com HAP. Outros estudos demonstram uma maior ocorrência da doença em gatos geriátricos, sem predileção por sexo ou raça, semelhante à este caso (SCHULMAN, 2010).

O HAP não é frequentemente diagnosticado na prática veterinária de medicina de felinos domésticos, sendo muito provável a ocorrência de subdiagnóstico. (DJAJADININGRATLAANEN *et al.*, 2011). Isso pode ser em parte devido à associação frequente de hipertensão arterial e/ou hipocalcemia com doença renal crônica. Em muitos casos com essas alterações, a doença renal crônica (DRC) pode ser considerada o distúrbio causal e não a consequência do hiperaldosteronismo primário, interrompendo prematuramente a pesquisa diagnóstica (JAVADI *et al.*, 2005). Dessa forma, hipertensão arterial e hipocalcemia são frequentemente tratadas sintomaticamente, sem procurar a causa subjacente. Além disso, a pressão arterial é raramente aferida, devendo ser medida através de *Doppler* vascular ou pelo método oscilométrico, e interpretada de acordo com a declaração do consenso do ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) sobre hipertensão em cães e gatos (ACIERNO *et al.*, 2018).

Algumas das alterações encontradas nos exames laboratoriais de gatos com HAP incluem hipocalcemia, hipernatremia, valores elevados de creatina sérica, uréia e creatinocinase (ASH *et al.*, 2005; BRISCOE *et al.*, 2009; BRUYETTE, 2001; JAVADI *et al.*, 2004-2005). A hipocalcemia e a azotemia também foram observadas no felino do presente relato, porém a dosagem do sódio não se apresentou elevada, conforme descrito também por Djajadiningraft-Laanen e colaboradores (2011). O paciente apresentou DRC estágio 3,

segundo a *International Renal Interest Society* (IRIS), não-proteinúrico e hipertenso, ao final da evolução do quadro. A DRC que acompanhou o caso descrito pode ter sido causada pela hipertensão, que leva normalmente ao dano glomerular e glomeruloesclerose (BROWN *et al.*, 2007; JAVADI *et al.*, 2005). A hipocalcemia crônica também pode provocar lesões renais funcionais, como anormalidades na capacidade de concentrar urina (hiperestenúria observada na primeira urinálise) e menor taxa de filtração glomerular, lesões renais estruturais e como consequência, o desenvolvimento de DRC. Além disso, a depleção de potássio aumenta a amoniogênese renal e excreção de ácidos na urina. A elevação da concentração de amônia pode contribuir para o desenvolvimento de doenças tubulointersticiais crônicas pelo recrutamento de células do sistema imune (BROWN *et al.*, 2007; JAVADI *et al.*, 2005). Além disso, a proteinúria é um achado comum devido, tanto à ação direta de hipersecreção de aldosterona, quanto à hipertensão arterial (JAVADI *et al.*, 2005), porém não ocorreu no caso em questão.

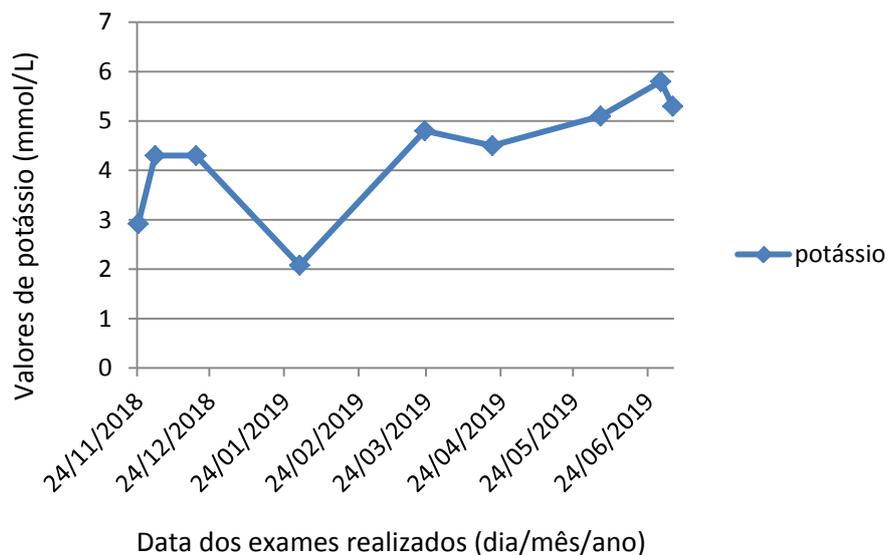
Em gatos, o padrão ouro para diferenciar o hiperaldosteronismo primário do secundário é a relação de renina/aldosterona plasmática, sendo de 3 a 38 ng/mL o valor de referência estabelecida como normal para a espécie (JAVADI *et al.*, 2004; JAVADI *et al.*, 2005). A mensuração de relação renina/aldosterona plasmática do paciente estudado foi de 93,33 ng/mL, o que classicamente caracteriza o diagnóstico de HAP. A elevação da concentração plasmática de aldosterona é relatada na maior parte dos felinos com hiperaldosteronismo. Sabe-se que é imprescindível avaliar o funcionamento do sistema-renina-angiotensina-aldosterona em gatos com hipertensão, hipocalcemia, doença renal, ou uma combinação destas alterações (JAVADI *et al.*, 2004).

Os exames de imagem, com o objetivo de verificar a lateralidade da doença (essencial para orientar a escolha da terapia), devem ser realizados em todos pacientes em que há suspeita de HAP, especialmente quando os testes de triagem indicam regulação anormal da secreção de aldosterona. As suspeitas clínicas e laboratoriais devem coexistir, pois as mudanças na imagem não necessariamente correspondem ao hiperaldosteronismo, mas a outro tipo de produção hormonal que pode ocorrer, como hiperadrenocorticismo, por exemplo. Nestes casos, a cirurgia pode ser desnecessária ou mesmo levar à morte (BISIGNANO & BRUYETTE, 2012). As anormalidades observadas durante o exame ultrassonográfico em pacientes com HAP podem variar de presença de calcificação e massas a mudanças na ecogenicidade das glândulas supra-renais (MACKAY *et al.*, 1999; ASH *et al.*, 2005). Tanto a tomografia computadorizada, quanto a ressonância magnética podem ser usadas para obter imagens das glândulas supra-renais em gatos, auxiliando assim no

diagnóstico (ASH *et al.*, 2005). Em um estudo realizado por Javadi e colaboradores (2005), com 11 gatos diagnosticados com hiperaldosteronismo, apenas dois pacientes exibiram aparência normal das glândulas adrenais em ultrassom ou tomografia computadorizada. Neste estudo, foram realizados cinco exames ultrassonográficos, em um período de sete meses, sendo que em nenhum deles foi visualizada anormalidade da glândula adrenal. No entanto, a ultrassonografia não é um método infalível e a não detecção de invasão vascular pela neoplasia adrenal não significa que a mesma não esteja presente. Muitas vezes estas invasões passam despercebidas durante a ecografia e só são detectadas no momento da cirurgia ou da necropsia (DECLUE *et al.*, 2005). O exame histopatológico da adrenal após remoção, também é importante para confirmar se o tumor é ou não funcional (HARVEY & REFSAL, 2012).

No caso relatado, quando o paciente chegou para atendimento, seu nível de potássio era de 2,92 mmol/L, e após dois meses de tratamento com citrato de potássio, a mensuração do mesmo voltou a cair, desta vez para 2,08 mmol/L. Neste período, foi iniciada terapia medicamentosa com espironolactona na dose de 2 mg/g p.o. cada 24 horas, obtendo-se significativa melhora, conforme visualizado na figura 2.

2- Valores de potássio mensurados em um período de sete meses do felino reportado. A espironolactona foi acrescentada ao tratamento na data 16 de fevereiro de 2019. A partir dessa, data nota-se menor oscilação do valores de potássio

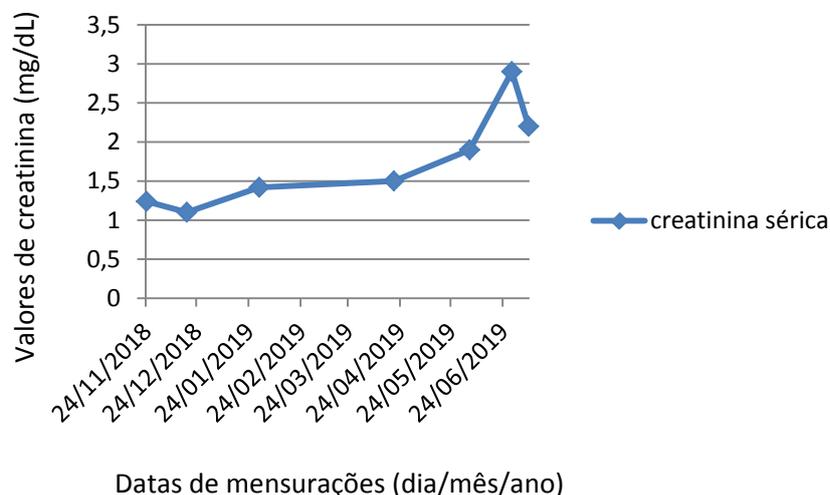


O besilato de anloidipino é o fármaco de eleição para o tratamento da hipertensão felina. Atua bloqueando os canais de cálcio, induzindo a vasodilatação da arteríola aferente do

glomérulo renal (JEPSON *et al.*, 2007; HARVEY & REFSAL, 2012). É importante salientar que o tratamento da hipertensão se torna urgente, quando detectada junto com lesões em órgãos alvo (olhos, rins, cérebro e o coração) (STEPIEN, 2011). Atualmente sabe-se que a hipertensão em felinos com HAP resulta de um conjunto de eventos induzidos pela concentração excessiva de aldosterona, que correspondem à retenção de sódio e água e, conseqüentemente, aumento do volume intravascular, mas também da estimulação do sistema simpático, indução de vasoconstrição e aumento da resistência vascular periférica (REUSCH *et al.*, 2010; TOMASCHITZ *et al.*, 2010 JEPSON, 2011). E, em vista dos impactos causados na vida dos pacientes devido à pressão elevada, um painel de especialistas em hipertensão do American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) propôs que a pressão sanguínea passasse a ser classificada de acordo com o risco de ocorrência de lesões teciduais (BROWN *et al.*, 2007).

A hipertensão sobrecarrega os mecanismos de autorregulação renais, levando ao aparecimento de glomeruloesclerose, à destruição da barreira glomerular, e, indiretamente, à liberação de mediadores pró-inflamatórios e citocinas que estimulam a progressão da DRC (JEPSON, 2011). Galac e colaboradores (2010) e Javadi e colaboradores (2005) observaram casos de felinos diagnosticados com HAP que, no momento do diagnóstico, apresentavam valores de creatinina e ureia dentro do intervalo de referência. Alguns meses após o diagnóstico, esses mesmos valores encontravam-se elevados. E, mais tarde, as alterações renais foram confirmadas na necropsia, conforme ocorreu com o paciente deste relato, conforme mostra a figura 3.

3 - Valores de creatinina sérica mensurados no período de sete meses de acompanhamento do gato com hiperaldosteronismo primário.



5 CONCLUSÕES

O hiperaldosteronismo primário é uma doença que ainda é pouco diagnosticada. Isto se deve ao fato de que os sinais clínicos apresentados por estes gatos são também encontrados em outras enfermidades consideradas mais comuns, como na doença renal crônica, levando o clínico a encerrar sua investigação diagnóstica precocemente. Outro obstáculo ainda encontrado em muitas clínicas é a falta de aferição da pressão arterial sanguínea dos pacientes e sua correta interpretação. Conclui-se que, todos os gatos que apresentem hipertensão e/ou hipocalcemia, principalmente se refratários ao tratamento, devem ser investigados para hiperaldosteronismo primário.

REFERÊNCIAS

- ACIERNO, Mark J. et al. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**. Glendale, p. 1803-1822. 29 ago, 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jvim.15331>>. Acesso em: 31 jul. 2018
- ASH, R.A. HARVEY A.M., TASKER S. Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.07, n.03, p.173-182, Jun. 2005.
- BISIGNANO, J.; BRUYETTE, D.S. Feline hyperaldosteronism: recognition and diagnosis. **Veterinary Medicine**, 107(3), 33-39, 2012.
- BRISCOE K., BARRS V.R., FOSTER D.F. & BEATTY J.A. 2009. Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in a cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v.11. p.758-762, Sep. 2009.
- BROWN S. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.21. p. 542-558, 2007.
- BRUYETTE D.S. Feline endocrinology update. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.31. p. 1063-1081, 2001.
- CUNNINGHAM, J.G & KLEIN, B.G. (2007). Endocrine glands and their function. In J.G Cunningham & B.G. Klein, **Textbook of Veterinary Physiology**. 4th ed. St Louis: Elsevier, 2007.p.442- 444). St. Louis: Elsevier.
- CONN, J. W. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, v. 45, p.661 – 664, 1955.
- DECLUE, A.E. et al. Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in a cat with an adrenal cortical carcinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.19, p. 355–358, 2005.
- DJAJADININGRAT-LAANEN S.C., GALAC S. & KOOISTRA H.S. Primary hyperaldosteronism. Expanding the diagnostic net. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v.13. p.641-650, 2011
- EGER CE, ROBINSON WF, HUXTABLE CRR. Primary aldosteronism (Conn's syndrome) in a cat: A case report and review of comparative aspects. **J Small Animal Practice**. v.24. p. 293-307, 1983.
- FLOOD SM, RANDOLPH JF, GELZER AR, REFSAL K. Primary hyperaldosteronism in two cats. **J Am Anim Hosp Assoc**. v.35. p.411-416, 1999.
- GALAC, S. et al. Adrenals. In A. Rijnberk, H.S. Kooistra (eds.), **Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text**. 2nd ed. Hannover: Schlutersch, 2010. p.93-154.

GALVAO, J.F.B.; CHEW, D.J. Metabolic Complications of Endocrine Surgery in Companion Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 41, p. 847–868, 2011.

GOODMAN, H.M. Adrenal glands. In H.M. Goodman, **Basic medical endocrinology**. 4th ed., London: Elsevier, p. 61-75, 2009.

GORDON S.G.; KITTLESON M.D., Medicamentos utilizados no manejo de cardiopatias e de arritmias cardíacas. In MADDISON J.E., et al., **Farmacologia Clínica de pequenos animais**. Editora Elsevier, 2ª Edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2010. Cap.17, p.373-450.

HARVEY, A.M.; REFSAL, K.R. Feline hyperaldosteronism. In C.T. Mooney & M.E. Peterson, **BSAVA Manual of canine and feline endocrinology**. 4th ed. Gloucester, BSAVA, 2012. p. 204-214).

JAVADI S, DJAJADININGRAT-LAANEN SC, KOOISTRA HS, et al. Primary hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats. **Domest Animal Endocrinol.** v.28. p.85-104, 2005.

JAVADI S., et al. Plasma renin activity and plasma concentrations of aldosterone, cortisol, adrenocorticotrophic hormone, and alpha-melanocyte-stimulating hormone in healthy cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v.18. p.625-631, 2004.

JEPSON, R.E., BRODBELT, D., ELLIOTT J. & SYME H.M. Evaluation of the effects of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v.21.p. 402–9, 2007.

MACKAY, A.D. et al. Successful surgical treatment of a cat with primary hyperaldosteronism. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.01, n.02, p.117-122, 1999.

MOORE L.E., BILLER D.S. & SMITH T.A. Use of abdominal ultrasonography in the diagnosis of primary hyperaldosteronism in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association.** v.217. p.213-215, 2000.

POLZIN, D.J. Chronic Kidney Disease: hypokalemia and potassium depletion. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7th.ed, St Louis: Elsevier, 2010 .p.2002-2003.

REIMER, S.B. et al. Multiple endocrine neoplasia type I in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.227, n.01, p.101-104, Jul. 2005

REUSCH, C.E., SCHELLENBERG, S. & WENGER, M. Endocrine hypertension in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.** v.40, p.335-352, 2010.

ROSE, S.A., KYLES, A.E., LABELLE, P., PYPENDOP, B.H., MATTU, J.S., FOREMAN, O., RODRIGUEZ, C.O. & NELSON R.W. Adrenalectomy and caval thrombectomy in a cat with primary hyperaldosteronism. **Journal of the American Animal Hospital Association.** v.43. p.209-214, 2007.

SCHULMAN, R.L. Feline primary hyperaldosteronism. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.40, n.02, p.353-359, Mar. 2010.

SPARKES, Andrew. Hyperaldosteronism, Primary (Conn's Disease). In: SPARKES, Andrew. **THE FELINE PATIENT**. 5. ed. Hoboken: Wiley Blackwell, 2018. Cap. 101. p. 766-772.

STEPIEN, R.L. Feline systemic hypertension: diagnosis and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery** v.13, p.35-43. 2011.

TOMASCHITZ, A., et al. Aldosterone and arterial hypertension. **Nature Reviews Endocrinology**. v.6, p.83-93. 2010.