

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO FELINO**

Janaina Matte Weiss

**Porto Alegre**  
**2020/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO FELINO**

**Autora: Janaina Matte Weiss**

**Trabalho apresentado à Faculdade de  
Veterinária como requisito parcial para  
a obtenção da graduação em Medicina  
Veterinária**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Fernanda Vieira  
Amorim da Costa**

**Coorientador: Prof. Dr. Régis Adriel  
Zanette**

**Porto Alegre**

**2020/1**

Janaina Matte Weiss

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO FELINO

Aprovado em \_\_\_\_ de novembro de 2020.

APROVADO POR:

---

Prof. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa

Orientadora e Presidente da comissão

---

Prof. Dr. Régis Adriel Zanette

Coorientador

---

Prof. Dr. Alan Pöppl

Membro da comissão

---

MV. Bárbara Rivas

Membro da comissão

## AGRADECIMENTOS

Acredito que ninguém conquista nada sozinho, sempre vamos ter pessoas ao nosso redor que de algum jeito serão importantes para a nossa trajetória, alguns apenas passam pelas nossas vidas e outros permanecem. Também, têm aqueles que estão desde o início e sabemos que estarão lá até o fim. Digo isso pois não cheguei até aqui sozinha e sei que não teria chegado se não fosse pelas pessoas que, de algum modo, fizeram parte de tudo isso, mas sempre temos aqueles que são mais especiais, porém, não significa que os outros não foram importantes, pois foram. Quero agradecer primeiramente a minha mãe, Loane, que nunca mediu esforços para me ajudar, me incentivar e lutar, junto comigo, pelo meu sonho. Também, quero agradecer o meu pai, Volmir, que junto com minha mãe, ajudou-me na caminhada até aqui. Minha madrinha, Clenir, e sua família, que abriram suas portas quando eu precisei durante meu cursinho, obrigada. Ao meu namorado, Matheus, agradeço por sempre estar disposto a fazer tudo para me ajudar, por ser meu porto seguro, meu amigo e estar ao meu lado para tudo. O Matheus me deu o privilégio de dizer que tenho uma segunda família, a Caroline e o Juliano, que são meus cunhados e irmãos de coração, a Carmen e o Marcos, que são meus pais de coração, obrigada por sempre estarem dispostos a me ajudar, vocês são pessoas maravilhosas. É claro que eu não posso deixar de agradecer as minhas amigas boavistenses, Ana, Bethania, Gabi, Jé e Meidy, por sempre acreditarem em mim e que eu chegaria até aqui.

Agradeço a todos aqueles que conheci na faculdade, mas em especial a Anne, Bibiana, Camila, Gabrielle, Karem, Jenifer, Milânia, Milena e Victória, pela amizade nessa caminhada, vocês são meus presentes da Vet. A todos os meus professores, muito obrigada, mas agradeço especialmente a minha orientadora, Fernanda Amorim, e meu coorientador, Régis Zanette, por aceitarem me orientar. Admiro muitos esses dois profissionais e fiquei muito feliz por ambos aceitarem.

Por fim, mas não menos importante, quero dizer que o que mais me motivou a finalizar esse curso e não desistir, pois passei por um momento difícil no início da graduação, foi a paixão que eu adquiri por uma espécie maravilhosa, os felinos. Nesse momento difícil, adotei dois gatos, o Frajola e o Gepeto. Eles foram essenciais na minha vida e na minha escolha, por isso agradeço a eles, mesmo eles não sabendo disso, por não ter desistido no meio do caminho. Hoje tenho mais um serzinho para alegrar meus dias, minha gata Luna.

## RESUMO

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é um distúrbio adrenocortical que causa uma secreção autônoma e excessiva de mineralocorticoides, sobretudo a aldosterona, devido a uma hiperplasia ou um tumor na zona glomerulosa do córtex adrenal, levando à hipertensão arterial sistêmica e/ou hipocalemia. A idade média dos gatos com diagnóstico de HAP é de 13 anos. A aldosterona possui duas ações importantes: a regulação do volume de fluido extracelular e a participação na homeostase do potássio. Logo, as consequências causadas pela secreção excessiva de aldosterona estão relacionadas ao aumento da retenção de sódio e água e pelo aumento da excreção renal de potássio, que resulta em hipertensão arterial sistêmica e hipocalemia, respectivamente. Porém, nem todos os gatos desenvolvem hipocalemia e/ou hipertensão arterial, podendo estes apresentarem sinais inespecíficos e/ou associados à hipersecreção de outros hormônios adrenocorticais e doenças concomitantes. O HAP deve ser levado em consideração em todos os gatos que apresentarem massa na adrenal, hipertensão e/ou hipocalemia, sobretudo se essas alterações forem refratárias ao tratamento instituído. Se, com base no histórico, no exame físico e nos resultados laboratoriais e de imagem o HAP for considerado provável, torna-se imprescindível avaliar se há alguma anormalidade no funcionamento do sistema renina angiotensina-aldosterona. Há duas abordagens possíveis para o tratamento do HAP em felinos: o tratamento clínico e o tratamento cirúrgico. Mas, indiferente da abordagem adotada, a intervenção inicial deve ser direcionada para o controle da hipocalemia e/ou da hipertensão, sendo o prognóstico geralmente favorável. Embora o gato seja considerado o animal doméstico com maior prevalência de HAP, essa doença não é frequentemente diagnosticada e é provavelmente subdiagnosticada na medicina felina. Sendo assim, sua existência não deve ser negligenciada, pois dessa forma há o estabelecimento de diagnósticos errôneos e de uma abordagem terapêutica inadequada, trazendo prejuízos à saúde e, conseqüentemente, ao bem-estar do animal.

**Palavras-chave:** Gatos. Aldosterona. Hipocalemia. Hipertensão. Síndrome de Conn.

## **ABSTRACT**

*The primary hyperaldosteronism (PA) is an adrenocortical disorder that causes an autonomous and excessive secretion of mineralocorticoids, especially aldosterone, due to hyperplasia or a tumor in the glomerular zone of the adrenal cortex, leading to systemic arterial hypertension and / or hypokalemia. The average age of the cats diagnosed with PA is 13 years old. The aldosterone has two important tasks: the regulation of the extracellular fluid volume and a crucial role in potassium homeostasis. Therefore, the consequences caused by excessive secretion of aldosterone are associated with the increase of sodium and water retention and with the increase of the renal excretion of potassium, resulting in systemic arterial hypertension and hypokalemia, respectively. However, not all cats develop hypokalemia and / or arterial hypertension, which may show non-specific signs and / or associated with hypersecretion of other adrenocortical hormones and concomitant diseases. The PA must be taken into consideration in all cats that present adrenal mass, hypertension and/or hypokalemia, especially if these changes are refractory to the treatment instituted. If based on the historic, in the physic examination, in the lab and image results is considered the diagnose of PA, it is essential to assess whether there is any abnormality in the renin-angiotensin-aldosterone system. There are two possible approaches for the PA treatment in felines: the clinical treatment and surgical treatment. However, regardless of the approach adopted, the initial intervention should be directed towards the control of hypokalemia and/or hypertension, with usually a favorable prognosis. Although the cat is considered the domestic animal with the highest prevalence of PA, this disease is not frequently diagnosed and is probably underdiagnosed in feline medicine. Therefore, its existence should not be neglected, as it can lead to an erroneous diagnosis and an inadequate therapeutic approach, causing damage to the health and consequently to the animal's well-being.*

**Keywords:** *Cats. Aldosterone. Hypokalemia. Hypertension. Conn Syndrome.*

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Mecanismo de entrada e saída, pelas membranas basolateral e luminal, de sódio e potássio nas células principais renais.....	18
<b>Figura 2</b> – Gato com HAP apresentando fraqueza muscular e cegueira.....	22
<b>Figura 3</b> – Ventroflexão cervical em um gato com hipocalcemia.....	23
<b>Figura 4</b> – Hemorragia da íris em um gato com hipertensão sistêmica.....	24
<b>Figura 5</b> – Radiografia abdominal na posição lateral direita em um gato com carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona e progesterona.....	32
<b>Figura 6</b> – Imagem ultrassonográfica da adrenal direita de um gato com HAP, mostrando uma massa hipoecoica. A histopatologia mostrou que era um carcinoma adrenocortical.....	34
<b>Figura 7</b> – TC de um felino com HAP. Presença de uma massa adrenal esquerda (seta), adjacente a veia cava caudal.....	35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Categoria de pressão arterial sistólica baseada no risco de danos a órgãos alvo.....	24
<b>Tabela 2</b> – Reposição de potássio, nos casos de hipocalemia, conforme a concentração sérica.....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ARP-** Atividade da renina plasmática
- AT<sub>1</sub>R-** Receptor de angiotensina II tipo 1
- AT<sub>2</sub>R-** Receptor de angiotensina II tipo 2
- CPA-** Concentração plasmática de aldosterona
- DOC-** Desoxicorticosterona
- DRC-** Doença renal crônica
- ENaC-** Canais epiteliais de sódio
- HAP-** Hiperaldosteronismo primário
- HAS-** Hiperaldosteronismo secundário
- IV-** Intravenoso
- LDL-** Lipoproteínas de baixa densidade
- LIC-** Líquido intracelular
- LEC-** Líquido extracelular
- MR-** Receptor de mineralocorticoide
- PAS-** Pressão arterial sistólica
- PD-** Polidipsia
- PF-** Polifagia
- PTH-** Hormônio da paratireoide
- PU-** Poliúria
- RACU-** Razão aldosterona: creatinina urinária
- RAR-** Razão CPA:ARP
- ROMK-** Canal medular externo de potássio
- SRA-** Sistema renina angiotensina
- SRAA-** Sistema renina angiotensina aldosterona
- TC-** Tomografia computadorizada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	11
<b>2.1 Suprarrenais (Adrenais)</b> .....	11
2.1.1 Histoanatomia .....	11
<b>2.2 Aldosterona</b> .....	13
2.2.1 Síntese e secreção .....	13
2.2.2 Transporte e metabolismo .....	14
2.2.3 Regulação .....	14
2.2.4 Mecanismo de ação .....	16
<b>2.3 Hiperaldosteronismo primário felino</b> .....	18
2.3.1 Definição .....	19
2.3.2 Epidemiologia e etiologia .....	19
2.3.3 Fisiopatologia .....	20
2.3.4 Sinais clínicos .....	20
2.3.5 Diagnóstico .....	28
2.3.6 Abordagem terapêutica .....	35
2.3.7 Prognóstico .....	39
<b>3 CONCLUSÃO</b> .....	41
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

O hiperaldosteronismo primário (HAP), também conhecido como aldosteronismo primário ou síndrome de Conn, é um distúrbio adrenocortical que causa uma secreção autônoma e excessiva de mineralocorticoides, sobretudo, a aldosterona, devido a uma hiperplasia ou um tumor no córtex adrenal, levando à hipertensão arterial sistêmica e/ou hipocalcemia (GALAC *et al.*, 2013).

Essa endocrinopatia foi relatada pela primeira vez na medicina humana por Jerome W. Conn, em 1955, mas somente no ano de 1983, na Austrália, ocorreu o primeiro relato na medicina felina, em uma gata de 17 anos de idade com adenocarcinoma adrenocortical (CLIVE; WAYNE; CLIVER, 1983). Embora seja um distúrbio incomum, ainda é considerado a doença adrenocortical mais prevalente em gatos, mas não é frequentemente diagnosticada na prática clínica, o que leva a um número potencialmente grande de gatos com terapia inadequada, visto que há uma associação frequente de hipertensão arterial e/ou hipocalcemia com a doença renal crônica (DRC) (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011). Logo, o conhecimento acerca da doença se torna extremamente relevante para o médico veterinário atuante na clínica de pequenos, pois através de um embasamento teórico é possível obter informações para um diagnóstico e conseqüentemente uma conduta terapêutica adequada.

Portanto, esse trabalho tem como objetivo reunir informações sobre o hiperaldosteronismo primário felino, através de uma revisão bibliográfica, trazendo conteúdo teórico-científico acerca dessa endocrinopatia, com o objetivo de facilitar seu entendimento fisiopatológico para que haja uma conduta adequada frente a doença, elucidando também a importância da inserção dessa doença no diagnóstico diferencial de gatos hipertensos na clínica médica de felinos.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Suprarrenais (Adrenais)

#### 2.1.1 Histoanatomia

As suprarrenais são órgãos assimétricos e irregulares, localizadas no espaço retroperitoneal (JEFFREYS; WATERS, 2010), cuja forma e tamanho variam entre espécies e indivíduos (KONIG; LIEBICH, 2011), sendo que nos gatos costumam ser ovoides e achatadas (JEFFREYS; WATERS, 2010). Elas obtêm sua denominação somente pela sua posição, e não possuem nenhuma relação funcional com os rins (KONIG; LIEBICH, 2011). A adrenal esquerda situa-se abaixo do processo transversal da segunda vértebra lombar e do músculo psoas menor, estando relacionada medialmente com a aorta abdominal, cranialmente com a artéria renal e a veia renal, ventralmente por uma porção do baço e lateralmente está relacionada com o rim esquerdo. A adrenal direita encontra-se próxima ao hilo renal direito, abaixo da última costela, do músculo psoas menor, e da crura diafragmática direita, medialmente está relacionada com a veia cava caudal e ventromedialmente com o rim direito, ficando os dois terços craniais da glândula sobrepostos pelo lobo lateral direito do fígado. Ambas são cruzadas dorsalmente pelas artérias frenicoabdominais e ventralmente pelas veias frenicoabdominais (KEALY; McALLISTER; GRAHAM, 2012).

Cada glândula adrenal é composta de dois tecidos endócrinos estrutural e funcionalmente diferentes e de origens embriológicas distintas (GALAC *et al.*, 2013): a medula adrenal, que é mais escura, tem origem neuroectodérmica, no tecido simpático, representando um paragânglio simpático. Já o córtex adrenal, que circunda a medula, possui uma coloração mais clara, com estrias radiais, e tem origem a partir das células mesenquimais do mesoderma, sendo ele dividido em três zonas histológicas: zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular (KONIG; LIEBICH, 2011).

A zona glomerulosa, camada mais externa, não possui uma estrutura bem definida, suas células pequenas e com pouco lipídio estão espalhadas sob a cápsula adrenal e produzem mineralocorticoides, sobretudo, a aldosterona (GALAC *et al.*, 2013).

A zona fasciculada é formada por uma camada mais espessa, com colunas de células que se estendem da zona reticular até a zona glomerulosa. Suas células são relativamente grandes e contêm uma quantidade considerável de lipídios em seu citoplasma. Nos processos de secções histológicas esse lipídio é perdido, ficando as células com uma aparência vacuolada,

sendo chamadas então de “células claras”. Nesta região cortical são produzidos glicocorticoides (cortisol e corticosterona) e andrógenos (GALAC *et al.*, 2013).

A zona reticular é composta por células que formam colunas anastomosadas, e que não têm conteúdo lipídico expressivo, porém possuem citoplasma densamente granular. Essas são chamadas de “células compactas”, onde são produzidos andrógenos, como androstenediona, e glicocorticoides, funcionando junto com a zona fasciculada como uma única unidade (GALAC *et al.*, 2013).

A medula adrenal, desenvolvida durante a vida fetal como parte do sistema nervoso autônomo, tem como função a produção de catecolaminas, adrenalina e noradrenalina (GALAC *et al.*, 2013). Estas são produzidas mediante a liberação de acetilcolina pelas fibras nervosas simpáticas pré-ganglionares (JEFFREYS; WATERS, 2010). A medula possui influência sobre a coordenação do corpo frente a um estresse agudo, juntamente com o sistema nervoso autônomo (KONIG; LIEBICH, 2011). As células da medula suprarrenal possuem uma afinidade com os sais de cromo nas preparações histológicas, e por isso são chamadas de células cromafins (GOODMAN, 2009). Há presença de tecido cromafim extrassuprarrenal, adjacentes à aorta nos corpos carotídeos, nas vísceras e dentro dos gânglios simpáticos (CUNNINGHAN; KLEIN, 2008).

As glândulas suprarrenais recebem irrigação intensa de diversos pequenos ramos, oriundos de artérias adjacentes: aorta abdominal, artéria renal, artéria abdominal cranial e artéria frênica. Os capilares possuem um curso radial do córtex para a medula, formando uma rede capsular e outra medular. O sangue venoso, enriquecido com hormônios, está concentrado na veia central, da qual serão emitidos vasos, que acompanharão as artérias para se unir à veia cava caudal (KONIG; LIEBICH, 2011).

Nos felinos domésticos, a glândula adrenal possui um tamanho que varia de 4,5-13,7 mm de comprimento e 2,9-5,3 mm de largura (ZIMMER; HORAUF; REUSCH, 2000). Segundo um estudo feito por Combes *et al.* (2013), as adrenais são maiores em gatos castrados quando comparadas aos gatos não castrados. Acredita-se que isso ocorra devido à ausência de feedback negativo sobre as gonadotropinas, exercido pelos hormônios sexuais. Isso acarreta uma síntese contínua de LH (hormônio luteinizante), que além de estimular a expressão de receptores de angiotensina II nas adrenais e, conseqüentemente, a síntese de aldosterona (COMBES *et al.*, 2013), estimula a síntese de hormônios esteroides sexuais adrenais, pela presença de receptores de LH na glândula, levando à hiperplasia adrenal (SCHOEMAKER *et al.*, 2002).

## 2.2 Aldosterona

### 2.2.1 Síntese e secreção

A aldosterona é um dos principais hormônios esteroides produzidos no córtex adrenal (CUNNINGHAN; KLEIN, 2008), e a biossíntese desses hormônios é realizada através de um composto inicial, o colesterol (GOODMAN, 2009), que é liberado no córtex pelas lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) (GALAC *et al.*, 2013). Além disso, o colesterol também pode ser sintetizado no interior da glândula pelas células adrenocorticais (GOODMAN, 2009).

O colesterol é liberado após a degradação das LDLs, por enzimas lisossômicas (CUNNINGHAN; KLEIN, 2008). A enzima P450<sub>scc</sub>, localizada na parte interna da membrana mitocondrial, promove a clivagem da cadeia lateral do colesterol, para que haja conversão em pregnenolona (CONNELL; DAVIES, 2005)

O precursor comum de todos os hormônios esteroides produzidos tanto nas adrenais como nas gônadas é a pregnenolona (GOODMAN, 2009), que após formada será liberada no citosol e convertida em progesterona (CONNELL; DAVIES, 2005). Através da pregnenolona ou da progesterona, várias vias são possíveis para ocorrer a síntese dos demais hormônios esteroides (GONZÁLEZ; SILVA, 2017), sendo a diferença entre as zonas adrenais, na produção de hormônios, relacionada a diferença entre as enzimas citocromos P450 presentes em cada uma delas (GALAC *et al.*, 2013).

A biossíntese dos mineralocorticoides ocorre no retículo endoplasmático das células adrenocorticais da zona glomerulosa (GONZÁLEZ; SILVA, 2017). Na síntese da aldosterona, a enzima 21-hidroxilase irá atuar sobre a progesterona para formação da 11-desoxicorticosterona, que sofre ação da enzima 11 $\beta$ -hidroxilase, formando a corticosterona. A aldosterona será formada pela ação da aldosterona sintase sobre a corticosterona (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011).

Os hormônios não são armazenados nas células esteroideogênicas, sendo então secretados imediatamente após a sua biossíntese (GALAC *et al.*, 2013), por uma difusão simples através da membrana celular, devido a sua estrutura lipofílica. Assim, a síntese e a secreção desses hormônios ocorrem de uma maneira intimamente associada, de tal forma que a taxa de secreção dos hormônios é controlada pela taxa de síntese. O colesterol é o único esteroide a ser armazenado no interior das células (CUNNINGHAN; KLEIN, 2008).

### 2.2.2 Transporte e metabolismo

O transporte dos hormônios esteroides no sangue ocorre através da associação com vários tipos de proteínas. As proteínas carreadoras que possuem uma alta afinidade pelos hormônios acabam tendo uma baixa capacidade de transporte, devido a suas baixas concentrações no plasma (CUNNINGHAN; KLEIN, 2008). A albumina, principal proteína ligada a aldosterona (GALAC *et al.*, 2013), tem baixa afinidade pelos hormônios esteroides, logo possui uma alta capacidade de transporte, devido a sua alta concentração plasmática (CUNNINGHAN; KLEIN, 2008). Cerca de 60% da aldosterona circulante combina-se com proteínas plasmáticas (GUYTON; HALL, 2011), 50% é ligado à albumina e 10% está associado à transcortina (globulina ligante de corticosteroide) (CUNNINGHAN; KLEIN, 2008), restando 40%, que está em sua forma livre, e por conta disso, a aldosterona tem meia-vida relativamente curta de cerca de 20 minutos (GUYTON; HALL, 2011).

Os principais órgãos responsáveis pelo metabolismo dos corticosteroides são o fígado e os rins (GALAC *et al.*, 2013). No fígado, são degradados e formam, principalmente, ácido glicurônico, e em menor quantidade sulfatos. Essas substâncias são inativas e não apresentam atividade mineralocorticoide ou glicocorticoide. Cerca de 25% dos conjugados formados serão excretados na bile e, posteriormente, nas fezes, enquanto o restante entra na circulação, mas não são ligados a proteínas plasmáticas, sendo muito solúveis no plasma. Assim sendo, são rapidamente filtrados pelos rins e excretados na urina (GUYTON; HALL, 2011). Em várias espécies, a maioria dos metabólitos inativados e conjugados são facilmente excretados pelos rins como glicuronídeo (GALAC *et al.*, 2013), entretanto, a espécie felina possui uma deficiência das enzimas uridina difosfato glicuroniltransferases (UGTs), responsáveis pelo processo de glicuronidação (CURT, 2013), logo a excreção ocorre principalmente pela bile, como sulfatos (GALAC *et al.*, 2013).

### 2.2.3 Regulação

Há dois mecanismos básicos que controlam a liberação de aldosterona: o sistema renina-angiotensina (SRA) e o potássio. O SRA é responsável por manter constante o volume sanguíneo, promovendo a retenção de sódio quando há hipovolemia, induzida pela aldosterona e, em casos de hipervolemia, há uma diminuição dessa retenção, que também é dependente da aldosterona. Independentemente do SRA, os íons potássio regulam de forma direta a aldosterona, pois quando há uma hipercalemia ocorre uma despolarização das membranas das

células da zona glomerular na adrenal, estimulando a secreção de aldosterona, de modo que, quando há uma hipocalemia, ocorre a inibição de sua síntese devido a repolarização dessas células (KOOISTRA, 2019). Assim, a regulação da secreção de aldosterona ocorre por alças de retroalimentação negativa, tanto pelo potássio quanto pelo SRA. Existem outros compostos que podem influenciar a secreção de aldosterona (ACTH, peptídeos natriuréticos e vários neurotransmissores), porém não estão conectados à alça de retroalimentação negativa, e nem são necessários para manter o funcionamento normal das células glomerulares (GALAC *et al.*, 2013).

A renina, enzima proteolítica sintetizada nas células justaglomerulares dos rins, é liberada através da estimulação dos barorreceptores renais (receptores de distensão da arteríola aferente) em resposta a uma redução da pressão de perfusão renal. Na circulação, a renina liberada promove a clivagem (GALAC *et al.*, 2013) de uma globulina alfa<sub>2</sub> do plasma (angiotensinogênio) (GONZÁLEZ; SILVA, 2017) para produzir a angiotensina I, que será convertida em angiotensina II, pela enzima conversora de angiotensina (ECA) (GALAC *et al.*, 2013).

A maioria das ações fisiológicas do SRA é mediada pela angiotensina II, que ligada a um de seus receptores, o AT<sub>1</sub>R, irá promover vasoconstrição arteriolar (GALAC *et al.*, 2013); redução da complacência vascular, contratilidade cardíaca; aumento da reabsorção de sódio no túbulo renal; secreção de vasopressina, endotelina (CAREY; PADIA, 2008) e ativação de dois pontos da via de síntese da aldosterona: a conversão do colesterol em pregnenolona e a oxidação da corticosterona para produzir aldosterona (GONZÁLEZ; SILVA, 2017). Algumas ações fisiológicas da angiotensina II, mediada pela ligação com AT<sub>1</sub>R, levam a danos teciduais: trombose, inflamação, fibrose e geração de espécies reativas de oxigênio. Ao contrário das ações exercidas pela angiotensina II ligada ao receptor AT<sub>1</sub>R, estudos demonstram que a ligação ao receptor AT<sub>2</sub>R promove inibição da proliferação e crescimento celular (STOLL *et al.*, 1995), assim como ativação de uma cascata de vasodilatadores (bradicinina, óxido nítrico e monofosfato cíclico de guanosina), opondo-se à ação vasoconstritora mediada por AT<sub>1</sub>R (YOSHIKI, 1999). Além disso, a ativação de AT<sub>2</sub>R leva à supressão da biossíntese e secreção de renina (SIGARY *et al.*, 2005).

Como mencionado anteriormente, as células da zona glomerulosa são sensíveis a alterações na concentração de potássio no fluido extracelular, um aumento de apenas 2% a 3% na concentração de potássio extracelular, pode aumentar a produção de aldosterona em até 25% (GOODMAN, 2009).

Há uma regulação complementar fornecida pela mácula densa, que é um grupo de células modificadas do túbulo distal, próximas à porção final da alça de Henle e intimamente associadas às células justaglomerulares. As células da mácula densa monitoram a concentração de sódio no lúmen tubular. Quando há níveis baixos desse íon ocorre um disparo de comunicação entre a mácula densa e as células justaglomerulares, resultando na liberação de renina (GALAC *et al.*, 2013).

#### 2.2.4 Mecanismo de ação

A aldosterona possui duas ações importantes: a regulação do volume de fluido extracelular e um papel determinante na homeostase do potássio, sendo esses efeitos mediados pela ligação da aldosterona, assim como da desoxicorticosterona (DOC), ao receptor de mineralocorticoide (MR), que se encontra no citosol das células epiteliais, predominantemente nos rins. A aldosterona e a DOC possuem uma afinidade similar pelo receptor, assim como uma concentração circulante muito semelhante, porém, a aldosterona é quantitativamente mais importante, isso porque a maior parte dela circula como hormônio livre. Ambos mineralocorticoides promovem, no túbulo contorcido distal e ducto coletor, a reabsorção de sódio e a excreção de potássio (GALAC *et al.*, 2013). O epitélio renal, o cólon e as glândulas salivares são os tecidos-alvos clássicos da aldosterona, no entanto, esse hormônio também exerce grandes ações em outros tecidos epiteliais e não epiteliais (KOOISTRA, 2019).

O mecanismo de ação dos hormônios adrenais é semelhante ao dos outros hormônios lipídicos, sendo capazes de penetrar a membrana celular e interagir com receptores citosólicos específicos. Este complexo, hormônio-receptor, é transferido para o núcleo, o que irá resultar na transcrição de determinados genes e na síntese de proteínas específicas (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008).

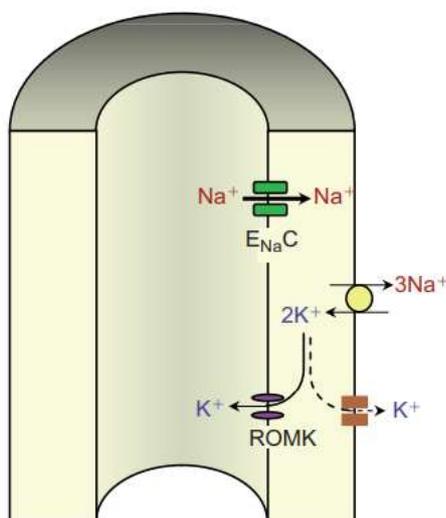
As proteínas formadas, quando há ligação da aldosterona ao MR específico, são uma mistura de enzimas e proteínas de transporte de membrana, que exercem ações em conjunto para que o transporte de sódio, potássio e hidrogênio ocorra através da membrana celular. A adenosina trifosfatase (ATPase) sódio-potássio, enzima especialmente produzida, serve como a parte principal da bomba de troca de sódio e potássio nas membranas basolaterais das células tubulares dos rins. Outras proteínas que são igualmente importantes, são as proteínas dos canais epiteliais de sódio (ENaC), que estão inseridas na membrana luminal das mesmas células tubulares, permitindo a rápida difusão de íons sódio do lúmen tubular para o interior da célula (GUYTON; HALL, 2011).

Cerca de 65% da reabsorção de sódio ocorre nos túbulos proximais, em torno de 25% no ramo ascendente espesso da alça de Henle, tanto na medular como na cortical, e os 10% remanescentes de sódio filtrado ocorrem no néfron distal (túbulo contorcido distal, túbulo de conexão e ducto coletor) (REECE, 2017). Logo, a aldosterona influencia na reabsorção de apenas uma pequena fração do sódio filtrado. O sódio entra nas células tubulares, pelos transportadores ou através de canais da membrana luminal, e é bombeado para o interstício, pela ação da ATPase depende de sódio e potássio, através das membranas basolaterais. Cada ciclo dessa enzima expulsa três íons sódio para o interstício e importa dois íons potássio. O potássio se difunde passivamente através da membrana basolateral e, também, através da membrana luminal pelos canais de potássio, chamados canais ROMK (canal medular externo de potássio renal). Assim, o movimento de sódio conduzido pela aldosterona, do lúmen para o interstício, pode ser acompanhado da secreção de potássio no lúmen tubular (GOODMAN, 2009).

A aldosterona aumenta a entrada de sódio nas células principais renais, pois ela aumenta o número de ENaC nas membranas luminiais dessas células. A expressão do ENaC na superfície depende igualmente das suas taxas de inserção, por exocitose, e recuperação, por endocitose, e a aldosterona regula positivamente a expressão de genes, cujos produtos, direta ou indiretamente, aprimoram a inserção e atrasam a recuperação do ENaC (GOODMAN, 2009)

A taxa de entrada de sódio pela superfície luminal das células é limitada pela taxa de extrusão na superfície basolateral. A aldosterona aumenta a expressão e atividade da ATPase de sódio/potássio na superfície das membranas basolaterais e aumenta a capacidade de geração de ATP, pois promove a síntese de algumas enzimas do ciclo de Krebs nas mitocôndrias, particularmente a isocitrato desidrogenase. Além disso, a aldosterona aumenta a atividade dos canais ROMK e pode aumentar a sua quantidade na superfície (GOODMAN, 2009).

**Figura 1** – Mecanismo de entrada e saída, pelas membranas basolateral e luminal, de sódio e potássio nas células principais renais.



Fonte: Goodman (2009).

As células intercaladas no túbulo distal e no ducto coletor também são alvos da aldosterona. Ela estimula essas células a excretar íons hidrogênio, pois ela aumenta a atividade e a quantidade da bomba de próton eletrogênica ( $H^+$  ATPase) em suas membranas luminiais (GOODMAN, 2009). A secreção de íons hidrogênio por essas células é feita em duas etapas: o  $CO_2$  (dióxido de carbono) dissolvido na célula se combina com  $H_2O$  (água) para formar  $H_2CO_3$  (ácido carbônico). O  $H_2CO_3$  irá se dissociar em  $HCO_3^-$  (bicarbonato), que é reabsorvido para o sangue, e  $H^+$  (hidrogênio), que é secretado para o lúmen tubular por meio do mecanismo da  $H^+$  ATPase (bomba ativa de  $H^+$ ). Para cada  $H^+$  secretado, um  $HCO_3^-$  é reabsorvido (GUYTON; HALL, 2011).

A aldosterona também regula o movimento do sódio e do potássio nos tecidos extrarrenais da mesma maneira que nas células principais renais, promovendo absorção de sódio e secreção de potássio no cólon e diminuindo a razão entre as concentrações de sódio e potássio nas secreções salivares (GOODMAN, 2009).

### 2.3 Hiperaldosteronismo primário felino

### 2.3.1 Definição

O HAP é definido como uma condição onde há uma secreção autônoma de aldosterona por células anormais na zona glomerulosa do córtex adrenal, caracterizada pelo excesso de aldosterona circulante e supressão de renina (FELDMAN, 2015).

### 2.3.2 Epidemiologia e etiologia

A idade média dos gatos com diagnóstico de HAP é de 13 anos, entretanto, há relatos de ocorrência da doença em várias idades, que variam de cinco a 20 anos. Não há evidências de predisposição relacionada ao gênero ou a raça dos gatos acometidos (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011).

O HAP em gatos pode ocorrer devido a uma secreção excessiva e autônoma de aldosterona, causada por um tumor adrenocortical ou por uma hiperplasia não tumoral adrenocortical na zona glomerulosa. Com base nos dados disponíveis até 2013, a frequência estimada de tumores adrenais primários na população felina era de 0,03%, representando 0,2% de todos os tumores em gatos (LUNN; PAGE, 2013), porém, segundo Lunn e Boston (2020), a prevalência de tumores primários da glândula adrenal é de difícil discernimento na literatura, tanto no cão como no gato (LUNN; BOSTON, 2020), o que pode ser atribuído a baixa sensibilidade na identificação de tumores adrenais através do exame ultrassonográfico, como foi demonstrado em um estudo retrospectivo realizado por Pagani *et al.* (2016), onde 69 cães com alterações adrenais observadas no exame histopatológico, tiveram uma baixa sensibilidade (63,7%) na detecção das lesões através da ecografia, que falhou em detectar lesões <3mm de diâmetro em 95% dos casos, e lesões entre 3-10 mm em 46,8% dos casos (PAGANI *et al.*, 2016). Na maioria dos casos relatados em gatos, a doença ocorreu devido a um tumor adrenocortical unilateral de graus variados de malignidade, incluindo adenomas bem capsulados a carcinomas com invasão da veia cava caudal e metástases distantes (KOOISTRA, 2019). Já em pacientes humanos, a hiperplasia bilateral da zona glomerulosa corresponde por 60% dos casos, enquanto os adenomas produtores de aldosterona são responsáveis por 35% (YOUNG, 2007). Os felinos domésticos são frequentemente tratados clinicamente, ou seja, o tecido adrenal não é examinado na maioria dos casos, o que provavelmente significa que a hiperplasia nodular da zona glomerulosa ocorra com mais frequência nos gatos do que o que é sugerido pelos dados de literatura, que são baseados em achados histopatológicos (KOOISTRA, 2019). Em conformidade a essa suposição, um estudo realizado por Javadi *et al.* (2005), avaliou

11 gatos que foram encaminhados para consulta endócrina por vários motivos: check-up (um gato), parestesia flácida paroxística hipocalêmica (três gatos), descolamento de retina, hemorragias sub e intrarretinianas e intravítreas associadas à hipertensão arterial (sete gatos), os quais foram diagnosticados com HAP não tumoral (idiopático) (JAVADI *et al.*, 2005).

### 2.3.3 Fisiopatologia

Há dois mecanismos fisiopatológicos envolvidos na hipersecreção de aldosterona. A redução de volume efetivo de sangue arterial promove ativação do SRA, o qual estimula a síntese constante de aldosterona. As circunstâncias em que isso ocorre incluem doenças que causam edemas de forma crônica, como insuficiência cardíaca e hipoproteinemia devido a cirrose hepática, síndrome nefrótica e enteropatia com perda de proteína. Mesmo com os níveis altos de renina e angiotensina, assim como a concentração plasmática de aldosterona secundariamente aumentada, o volume de fluido permanece reduzido e a pressão sanguínea fica baixa ou normal. O mecanismo fisiopatológico descrito anteriormente é denominado de hiperaldosteronismo secundário (HAS), em que a renina permanece alta, o que difere do HAP, onde a renina se mantém baixa, e a causa da hipersecreção de aldosterona ocorre em virtude de um tumor ou uma hiperplasia, não tumoral, das suprarrenais (GALAC *et al.*, 2013). Nesses casos, as células sintetizam e liberam de modo autônomo o hormônio, apesar da hipertensão e da hipocalcemia, induzindo assim uma síndrome causada pelo excesso de hormônio (LA PERLE, 2013).

A ocorrência da doença, principalmente quando devido à hiperplasia micronodular da zona glomerulosa, tem sido associada a complicações cardiovasculares e renais em gatos (JAVADI *et al.*, 2005) e humanos (CONNEL *et al.*, 2008). Foi levantada a hipótese de que o hiperaldosteronismo leve, por hiperplasia micronodular da zona glomerulosa, com supressão incompleta da renina, resulta em efeitos deletérios, pró-inflamatórios e pró-fibróticos combinados à níveis elevados de aldosterona e angiotensina II (JAVADI *et al.*, 2005).

### 2.3.4 Sinais clínicos

As consequências causadas por essa secreção excessiva de aldosterona estão relacionadas ao aumento da retenção de sódio e água e pelo aumento da excreção renal de potássio, que resulta em hipertensão arterial sistêmica e hipocalcemia, respectivamente. Porém, nem todos os gatos desenvolvem hipocalcemia e/ou hipertensão arterial, logo, não irão sempre

manifestar sinais associados a essas alterações. Eles podem apresentar sinais inespecíficos e/ou associados à hipersecreção de outros hormônios adrenocorticais (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011).

A polimiopatia hipocalêmica é considerada a apresentação mais comum da doença, e parece ocorrer com mais frequência nos casos em que há tumor adrenal (HARVEY; REFSAL, 2012). A progressiva redução de potássio e desenvolvimento de hipocalemia afeta vários sistemas orgânicos, mas a manifestação ocorre especialmente no sistema neuromuscular (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011). Os neurônios, assim como as outras células do corpo, possuem um potencial elétrico, ou voltagem, que pode ser mensurado através da membrana celular (potencial de repouso da membrana). A origem desse potencial, em termos qualitativos, é resultado da separação diferencial, através da membrana, de íons carregados ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$  e ânions fixos) e da permeabilidade diferencial a íons pela membrana em repouso. Em relação as suas concentrações, há uma maior concentração de sódio e de cloro no líquido extracelular (LEC) quando comparado ao líquido intracelular (LIC), em contrapartida, a concentração de potássio é 20 vezes maior no LIC (100 mmol/L). Já os ânions fixos são encontrados somente no LIC. A troca de íons  $Na^+$  e  $K^+$ , através dos canais de  $Na^+$  e  $K^+$  dependentes de voltagem do axônio, é responsável pela geração de um potencial de ação (reversão do potencial de membrana) e por sua condução até a terminação do neurônio motor, que desencadeia a liberação de acetilcolina, neurotransmissor excitatório que se liga a receptores na membrana pós-sináptica da fibra muscular, resultando na origem de um potencial de ação ao longo da membrana dessa fibra, levando à sua contração (CUNNINGHAM; KLEIN, 2008; UEMURA, 2017). Considerando que 95% do potássio do organismo de um animal se localiza no interior das células, quando ocorre uma diminuição da concentração extracelular desse íon (por perda de potássio), para manter a homeostasia, as células funcionam como fornecedoras, cedendo potássio para o meio extracelular. Por outro lado, quando há excesso de potássio extracelular, as células armazenam o potássio excedente. O fato de as células cederem potássio para o meio extracelular, em uma situação de hipocalemia, faz com que ocorra um aumento do potencial de repouso da célula, ou seja, uma hiperpolarização, que torna a célula menos sensível aos estímulos, surgindo assim a fraqueza muscular (GUYTON; HALL, 2011; DELLA MAGGIORE, 2017).

Como descrito, o potássio é um íon importante para manter a polarização das membranas neuronal e muscular. Logo, quando há um comprometimento dessa polarização, causado pela hipocalemia, ocorre fraqueza muscular, que pode ser visualizada quando a concentração plasmática de potássio está cerca de 2,5 mmol/L, mas a gravidade dessa fraqueza

não está estritamente correlacionada a concentração do potássio no plasma (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011). Em um estudo retrospectivo foram avaliados 33 casos de gatos com neoplasia adrenal, desses, 18 animais apresentaram hipocalemia, sendo que 15/18 tinham hiperaldosteronismo. A fraqueza muscular foi manifestada em 12/33 gatos, mas não foi especificado quantos, desse total de animais com fraqueza, tinham hiperaldosteronismo. Apesar disso, um dado interessante apresentado pelos autores foi que oito dos 12 gatos com fraqueza evidente tinham uma concentração sérica de potássio  $> 2,5$  mmol/L. Portanto, embora a concentração de potássio tenha influência sobre a fraqueza muscular, ela não deve ser o único fator a ser considerado, pois outras causas podem estar envolvidas, incluindo hipoadrenocorticismo subclínico e anemia (DANIEL *et al.*, 2015).

Os sinais dessa fraqueza se apresentam como fraqueza generalizada (Figura 2), episódica ou aguda, postura plantígrada dos membros posteriores (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011), ventroflexão cervical (Figura 3) e, em alguns casos, pode ocorrer paresia flácida com hiporreflexia e hipotonia muscular, onde o animal fica em decúbito lateral (GALAC *et al.*, 2013). Alguns desses sinais clínicos (ventroflexão cervical, fraqueza generalizada, paresia) podem ocorrer na polimiopatia hipocalêmica de gatos da raça birmanês, entretanto, nesses animais a doença é de fundo genético, por uma mutação no gene WNK4, que codifica uma proteína quinase encontrada principalmente no néfron distal, importante no mecanismo de troca de sódio e potássio. Nesses felinos o mecanismo patológico provável é uma nefropatia por perda de potássio, mas é importante ressaltar que esses gatos apresentam os sinais clínicos da doença com menos de um ano de idade (MALIK *et al.*, 2015).

**Figura 2** – Gato com HAP apresentando fraqueza muscular e cegueira.



Fonte: Djajadiningrat-Laanen; Galac; Kooistra (2011).

**Figura 3**– Ventroflexão cervical  
em um gato com hipocalcemia



Fonte: Harvey e Refsal (2012).

O HAP está entre as doenças subjacentes causadoras de hipertensão secundária em gatos, assim como a DRC, o hipertireoidismo, o hiperadrenocorticismo e o feocromocitoma (TAYLOR *et al.*, 2017). Em alguns gatos com HAP, a apresentação clínica característica é decorrente da hipertensão, como perda de visão devido ao descolamento de retina e/ou hemorragias intraoculares (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011).

O olho, por conta do seu vasto suprimento arterial e arteriolar e seus vasos com pequeno calibre, é um dos órgãos alvo do dano hipertensivo. As lesões oculares associadas à hipertensão geralmente resultam de falha na autorregulação vascular das artérias da retina. Em resposta ao aumento da pressão arterial, as arteríolas da retina sofrem vasoconstrição, levando a hipertrofia compensatória e hiperplasia da camada muscular lisa. Com a vasoconstrição sustentada, devido à hipertensão prolongada, as células do músculo liso vascular diminuem a função contrátil e desenvolvem alterações fibrosas. As alterações degenerativas progressivas na parede do vaso levam à ruptura das células endoteliais e musculares, com consequente extravasamento de sangue e plasma no tecido retiniano circundante, responsáveis pelas lesões características de retinopatia hipertensiva: edema, hemorragia e descolamento de retina. Embora a coróide não seja um leito vascular autorregulatório, a lesão induzida pela hipertensão arterial sistêmica pode causar oclusão dos coriocapilares, o que provoca necrose e atrofia do epitélio pigmentar da retina, assim como isquemia retiniana externa. Os vasos da íris e do corpo ciliar podem estar comprometidos, levando a sangramento (Figura 4) da cavidade vítrea e das câmaras posterior ou anterior (STILES, 2013; MAGIO *et al.*, 2000).

**Figura 4**– Hemorragia da íris em um gato com hipertensão sistêmica.



Fonte: Harvey e Refsal (2013).

A *International Renal Interest Society (IRIS)* propõe quatro categorias de pressão arterial sistólica em gatos, com base no risco potencial de lesões em órgãos alvo (rins, cérebro, olhos e sistema cardiovascular) (Tabela 1), porém, essas lesões não estão relacionadas apenas a gravidade da hipertensão, mas também com a duração do estado hipertenso (TAYLOR *et al.*, 2017).

**Tabela 1**- Categoria de pressão arterial sistólica baseada no risco de danos a órgãos alvo.

Pressão arterial sistólica (mmHg)	Categoria	Risco de danos a órgãos alvo
<140	normotenso	mínimo
140-159	pré-hipertenso	baixo
160-179	hipertenso	moderado
≥180	hipertensão grave	alto

Fonte: Adaptado de Brown (2016).

Nem todos os sinais clínicos estão relacionados a hipocalcemia e/ou a hipertensão. Djajadiningrat-iaanen; Galac; Kooistra (2011) fizeram um levantamento dos casos de HAP relatados até 2011, totalizando 40 casos. Desses, os sinais clínicos mais frequentes foram relacionados a hipertensão (31/37 gatos em que foram aferidas as pressões arteriais e, destes, 10 tinham alterações oculares) e a hipocalcemia (34/40 gatos, 19 tinham polimiopatia hipocalêmica). Porém, outros achados clínicos estavam presentes: massa palpável no abdômen cranial (três gatos), atrofia muscular pronunciada, fragilidade cutânea (dois casos

desenvolveram hiperprogesteronismo concomitante ao HAP), sopro sistólico e ritmo cardíaco irregular. Em outros 39 casos relatados (2012-2019), três gatos apresentaram sopro sistólico e dois tiveram uma massa abdominal palpável (LO *et al.*, 2014; WILLI *et al.*, 2012; ATTIP A *et al.*, 2018; DANIEL *et al.*, 2015; CUNHA *et al.*, 2015; KIRKWOOD *et al.*, 2019; LESHINSKY *et al.*, 2016; SMITH *et al.*, 2012). Com relação as alterações cardíacas, Stepien (2011) descreve que 50-70% das anormalidades cardíacas auscultáveis estão relacionados à cardiomiopatia secundária à hipertensão arterial sistêmica (STEPIEN, 2011).

Alguns gatos apresentaram abdômen pendular, poliúria (PU), noctúria e polidipsia (PD), assim como anorexia, perda de peso, depressão, inquietação ou ofegação (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011). Nas 39 ocorrências de HAP citadas anteriormente, a PU/PD esteve presente em aproximadamente 17% dos gatos, o que se aproxima do percentual exposto por Harvey e Refsal (2012), que estimaram a presença de PU/PD em 15% dos gatos com HAP (HARVEY; REFSAL, 2012). Em alguns casos ocorreu disfagia, constipação e polifagia (PF) (LO *et al.*, 2014; WILLI, *et al.*, 2012; ATTIPA, *et al.*, 2018; DANIEL *et al.*, 2015; CUNHA *et al.*, 2015; KIRKWOOD *et al.*, 2019; LESHINSKY *et al.*, 2016; SMITH *et al.*, 2012).

Segundo Harvey e Refsal (2012), havia apenas dois relatos na literatura de gatos com tumores adrenais secretores de aldosterona e progesterona concomitante. No entanto, em 2015 uma publicação que relatou 33 casos de felinos domésticos com tumores adrenais, mencionou que um dos gatos apresentou uma hipersecreção de três hormônios concomitantes: aldosterona, progesterona e estradiol. Como o objetivo do trabalho não foi descrever o caso de cada animal individualmente, não foi possível obter informações relacionadas à manifestação clínica específica desse gato (DANIEL *et al.*, 2015). Em 2016, Leshinsky *et al.* (2016) relataram o caso de um meningioma em um gato com adenocarcinoma adrenal, que secretava simultaneamente aldosterona e progesterona (LESHINSKY *et al.*, 2016).

Os sinais clínicos dos dois casos mencionados por Harvey e Refsal (2012), tiveram predomínio de sinais relacionados ao hiperprogesteronismo, que são semelhantes àqueles encontrados quando há uma hipercortisolemia: diabetes mellitus secundária, PU, PD, PF, pelagem em mau estado, seborreia, fragilidade cutânea e abdômen abaulado (aparência de barril) (HARVEY; REFSAL 2012; DECLUE *et al.*, 2005; BRISCOE *et al.*, 2009). O mecanismo proposto para a capacidade da progesterona em causar sinais de excesso de glicocorticoides é devido a progesterona ligar-se competitivamente a proteína de ligação ao cortisol e mimetizar uma hipercortisolemia, aumentando assim a quantidade de cortisol circulante ativo não ligado, apesar da concentração sérica total desse hormônio estar normal

(FEELDAN, 2015). Diferente desses relatos, Leshinsky *et al.* (2016) descreveram um caso em que os sinais clínicos foram associados à hipersecreção de aldosterona (hipocalemia e hipertensão) e ausência de sinais relacionados ao hiperprogesteronismo, porém, o animal apresentava sinais neurológicos (andar em círculos para o lado esquerdo, ausência de resposta a ameaça do lado direito e déficit proprioceptivo do membro torácico direito) decorrentes do meningioma concomitante. Na medicina humana, já é estabelecida uma associação entre o desenvolvimento de meningioma e a hipersecreção de progesterona (CLAUS *et al.*, 2005), mas ainda não foi definitivamente estabelecida em gatos, apesar de haver relatos de altas proporções de receptores de progesterona em meningiomas felinos (ADAMO; CANTILE; STEINBERG, 2003). Também, até o presente momento, não foi investigado os níveis séricos de progesterona em casos de meningioma em gatos (LESHINSKY *et al.*, 2016).

Dentre os diagnósticos diferenciais, inclui-se DRC, hipertireoidismo e síndrome de Cushing, pois podem ser a causa da hipocalemia e/ou da hipertensão (GALAC *et al.*, 2013). Mas, em geral, a hipertensão associada ao hipertireoidismo é leve, e nos casos em que for uma hipertensão grave, a possibilidade de o animal ter HAP deve ser considerada. A hipertrofia ventricular esquerda associada à hipertensão e/ou doença simultânea, como o hipertireoidismo ou síndrome de Cushing, podem estar presentes, levando a sinais clínicos como: sopro sistólico, taquicardia, ritmo de galope ou disritmias. Entretanto, a doença cardíaca associada apenas ao HAP não foi descrita em gatos, portanto, nos casos de insuficiência cardíaca congestiva e aldosterona elevada, o hiperaldosteronismo secundário deve ser considerado (HARVEY; REFSAL, 2012). Contudo, já é bem estabelecido que a aldosterona tem efeitos sobre o coração em humanos. Um estudo retrospectivo conduzido por Huang *et al.* (2019), mostrou que pessoas com HAP que passaram por adrenalectomia, tiveram uma redução de 45% de chance de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva, logo, é possível que a doença cardíaca possa surgir como consequência da hipertensão causada pelo HAP, mas são necessários mais estudos na espécie felina (HUANG *et al.*, 2019).

A doença mais frequentemente considerada em casos de hipertensão arterial e/ou hipocalemia é a DRC, e nos casos em que ela está presente, muitos a consideram o distúrbio causal das alterações mencionadas, o que pode impedir o diagnóstico de HAP (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011), que, inclusive, já é apontado como uma das causas do desenvolvimento da doença renal em gatos (JAVADI *et al.*, 2005). Em humanos, já existem inúmeros estudos que fornecem evidências convincentes de que a angiotensina II está envolvida na progressão da doença renal, isso porque ela tem o poder de atuar nas células renais como um fator de crescimento, causando hiperplasia ou hipertrofia das

células mesangiais, endoteliais glomerulares e túbulo epiteliais. Também, acredita-se que ela tenha um papel ativo no recrutamento de células inflamatórias para o rim, devido ao seu envolvimento na regulação da resposta inflamatória, contribuindo assim para o início e progressão da doença renal (RUIZ-ORTEGA *et al.*, 2001).

Entretanto, não é apenas a angiotensina II que pode contribuir para a progressão do dano renal, a aldosterona tem sido apontada como causadora de trombose e fibrose renal (EPSTEIN, 2001). Javadi *et al.* (2005), relataram casos de HAP em gatos, cuja etiologia estava relacionada a hiperplasia adrenal, que foi considerada mediadora da insuficiência renal em três dos 11 gatos do estudo. No momento do diagnóstico do HAP, as concentrações de ureia e creatinina estavam dentro dos valores de referência, porém, meses após o diagnóstico, novas medições foram realizadas, as quais mostraram um aumento desses valores, e a confirmação das alterações renais foram baseadas nos achados da necropsia desses animais. Dos 11 gatos, seis foram acompanhados por um período, onde observou-se um aumento gradual nas concentrações de ureia e creatinina, indicando uma progressão do dano renal (JAVADI *et al.*, 2005), que poderia ser erroneamente relacionado ao envelhecimento dos pacientes. Javadi *et al.* (2004) mostraram que, em gatos saudáveis os valores de creatinina e ureia não sofrem alterações significativas em função da idade (JAVADI *et al.*, 2004). Um fato interessante desses seis gatos, é que não houve aumento concomitante das concentrações de fosfato, que é comum na doença renal avançada, e sim uma tendência a hipofosfatemia, que segundo os autores, pode ser consequência de um hiperparatireoidismo concomitante ao hiperaldosteronismo (JAVADI *et al.*, 2005), condição já relatada na medicina humana. Há vários estudos voltados ao reconhecimento da relação existente entre o SRAA e o hormônio da paratireoide (PTH). Atualmente, já é comprovado que a glândula paratireoide expressa receptores AT<sub>1</sub>R e MR, o que suporta a hipótese de que a aldosterona contribui para a regulação da secreção do PTH. Também, as suprarrenais expressam receptores de PTH do tipo 1, o que provavelmente explica porque as células adrenocorticais humanas respondem ao PTH, causando liberação de aldosterona e cortisol. Essas descobertas demonstram que o SRAA e o PTH têm efeito positivo um sobre o outro (ZHENG *et al.*, 2020). Outro mecanismo proposto para o hiperparatireoidismo em pacientes com HAP, está relacionado a hiperfiltração glomerular induzida pela hipersecreção de aldosterona que, conseqüentemente, aumenta a excreção renal de cálcio, diminuindo assim os níveis de Ca<sup>+</sup> sérico (CATENA; COLUSSI; SECHI, 2013). Um estudo feito em ratos com infusão crônica de aldosterona, mostrou que houve um aumento da excreção urinária de cálcio, levando a diminuição dos níveis séricos de Ca<sup>+</sup>, e elevando os níveis PTH no sangue desses animais (CHHOKAR *et al.*, 2005). A

diminuição do  $\text{Ca}^+$  sérico estimula a secreção de PTH, que irá promover a reabsorção de cálcio e a excreção de fosfato nos rins (TRYFONIDOU; HAZEWINKEL; KOOISTRA, 2013), o que pode explicar a hipofosfatemia nos gatos do estudo de Javadi *et al.* (2005). Entretanto, são necessários estudos para comprovar que o mesmo ocorra nos felinos domésticos, pois os dados disponíveis acerca dessa associação, entre o SRAA e o PTH, foram obtidos somente de estudos em humanos e ratos, mas acredita-se que ocorra em outras espécies animais (ZHENG *et al.*, 2020).

Outro ponto importante a ser considerado nos casos descritos por Javadi *et al.* (2005) foi a concentração de renina plasmática desses gatos, que em sua maioria não foi totalmente suprimida, como é comumente encontrado nos casos de tumores adrenais, onde a elevação de aldosterona, além do seu limite superior, vem acompanhada da supressão de renina (JAVADI *et al.*, 2005). Já na década de 70, um estudo concluiu que o status de renina baixa atua como uma proteção aos danos vasculares, provavelmente, devido a uma baixa concentração de angiotensina II (LARAGH, 1973). Javadi *et al.* (2005) mostraram que os gatos apresentavam um hiperaldosteronismo idiopático considerado leve, por um longo período, o que levou a supressão incompleta de renina plasmática, permitindo que a aldosterona e a angiotensina II afetassem o tecido renal. Uma vez estabelecido o dano ao tecido e aos vasos renais, pode ocorrer a liberação de renina, mesmo com as concentrações de aldosterona elevada, expondo os rins de forma constante a dois importantes mediadores de alterações vasculares e fibroproliferativas (JAVADI *et al.*, 2005).

### 2.3.5 Diagnóstico

O HAP deve ser levado em consideração em todos os gatos que apresentarem massa adrenal ou hipertensão e/ou hipocalemia, sobretudo se essas alterações forem refratárias ao tratamento proposto. A medição indireta da pressão arterial pode ser realizada usando um Doppler ou a técnica oscilométrica. Em relação a investigação laboratorial de rotina, devem ser solicitados idealmente: urinálise, dosagem sérica de sódio, potássio, ureia, creatinina, glicose, frutossamina, cálcio, fosfato e tiroxina. A ureia (17/29 gatos) e a creatinina (14/27 gatos) elevadas são encontradas frequentemente associadas à insuficiência renal (DJAJADININGRAT-LAANEN; KOIISTRA; GALAC, 2011). Outros achados que podem estar presentes são: aumento da creatina quinase (15/16 gatos), hiperglicemia (4/4 gatos), hipocloremia (3/3 gatos), hipomagnesemia (2/2 gatos), hipofosfatemia (2/12 gatos),

hipernatremia (1/17 gatos), hiperfosfatemia (1/12 gatos) e alcalose metabólica (DECLUE *et al.*, 2005; GALAC *et al.*, 2013; DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011).

Se, com base no histórico, exame físico e resultados laboratoriais o HAP for considerado provável torna-se imprescindível avaliar se há alguma anormalidade no funcionamento do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011; JAVADI *et al.*, 2004).

A dosagem da concentração plasmática de aldosterona (CPA) é o ponto de partida para o diagnóstico, pois através do resultado obtido (CPA elevada), outros exames, mais sensíveis, podem ser realizados para confirmação do HAP (SHULMAN, 2010).

Em relação aos valores de referência, Javadi *et al.* (2004) estimaram que o intervalo de referência da CPA está entre 110-540 pmol/L ou 40-195 pg/ml para gatos (JAVADI *et al.*, 2004), porém, há uma variação entre os laboratórios veterinários (SHULMAN, 2010). A CPA não parece sofrer influência em relação a idade e o sexo do animal (JAVADI *et al.*, 2004).

De modo geral, a CPA atinge valores extremamente elevados nos felinos com HAP. Em um estudo conduzido por Ash *et al.* (2005), 13 gatos foram diagnosticados com HAP, e a CPA estava elevada em todos eles, com valores que variaram de 877 pmol/L a 14653 pmol/L (intervalo de referência: 150-430 pmol/L). No entanto, Djajadiningrat-laanen; Galac; Kooistra (2011) verificaram que dos 40 casos analisados, 75% dos gatos tinham CPA elevada (30/40). Já em outros 39 casos relatados (2012-2019), 92,3% dos gatos apresentaram a CPA elevada LO *et al.*, 2014; WILLI *et al.*, 2012; ATTIP A *et al.*, 2018; DANIEL *et al.*, 2015; CUNHA *et al.*, 2015; KIRKWOOD *et al.*, 2019; LESHINSKY *et al.*, 2016; SMITH *et al.*, 2012). Logo, é importante que a CPA seja interpretada conjuntamente com a concentração de potássio, pois ele é um potente estimulador da síntese de aldosterona, e a diminuição desse íon (hipocalemia) irá provocar, em um animal normal, inibição da secreção de aldosterona. Sabendo disso, ao fazer a interpretação dos valores de aldosterona e potássio, pode-se inferir que, mesmo com os valores de aldosterona dentro do intervalo de referência ou ligeiramente aumentados, mediante uma situação de hipocalemia acentuada, esses valores podem ser considerados inapropriadamente elevados. Portanto, em uma situação onde a CPA esteja dentro do intervalo de referência, mas o animal apresente hipocalemia, o hiperaldosteronismo deve ser considerado (JAVADI *et al.*, 2004; GALAC *et al.*, 2010; SCHULMAN, 2010).

No HAP causado por tumor adrenocortical, a CPA está geralmente muito elevada. Já em gatos com HAP idiopático, a CPA está comumente dentro do limite superior do intervalo de referência ou levemente aumentada (GALAC *et al.*, 2013).

A mensuração da CPA não é considerada um método sensível para distinguir o HAP do HAS, pois sua elevação pode estar presente em ambos os casos, por isso é importante dosar a atividade da renina plasmática (ARP) (HARVEY; REFSAL, 2012). Entretanto, esse exame não se encontra disponível em todos os laboratórios, por isso muitos clínicos acabam se baseando apenas nos sinais clínicos, associados a CPA elevada e à presença de massa adrenal para fechar diagnóstico de HAP (DECLUE *et al.*, 2005; HARVEY; REFSAL, 2012).

A CPA elevada, associada a valores de ARP diminuídos, são indicativos de produção contínua de aldosterona com pouca ou nenhuma estimulação pelo SRA (GALAC *et al.*, 2013). Por conta disso, a mensuração da ARP é essencial para fazer a distinção de um caso de HAP, no qual a CPA está elevada e a ARP encontra-se baixa, de um caso de HAS, no qual há uma ativação do SRA e conseqüentemente a ARP se encontra elevada (GALAC *et al.*, 2013; SHULMAN, 2010). Nos gatos, o valor de referência da ARP varia entre 0,3-3 ng/ml/h (JAVADI *et al.*, 2004), mas, assim como os valores de CPA, pode variar entre os laboratórios (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011).

O volume de sangue para a análise deve ser de no mínimo 4 ml e a amostra deve ser colocada em um tubo refrigerado e centrifugado em uma centrifuga refrigerada, o plasma deve ser rapidamente congelado e mantido assim até o momento da análise (DJAJADININGRAT-LAANEN *et al.*, 2008; DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011; HARVEY; REFSAL, 2012). Após obter os valores de CPA e ARP, pode ser feito a determinação da razão CPA:ARP (RAR). Atualmente, a RAR é considerada o meio mais confiável para detecção do HAP, porém, a precisão do resultado depende da preservação da renina (KOOISTRA, 2019), que pode sofrer influência de vários fatores, tais como: o método da coleta, a temperatura e o tempo de processamento do sangue. Esses fatores podem levar a uma ativação enzimática que provoca degradação da renina, ocasionando uma diminuição da ARP. Conseqüentemente, isso leva a um aumento da RAR, sugerido a presença de um HAP, quando na verdade pode se tratar de um HAS (GLINICKI *et al.*, 2013).

Javadi *et al.* (2004), determinaram o valor da RAR em gatos saudáveis, e o intervalo de referência foi de 0,3-3,8. Ao comparar animais inteiros e castrados, eles observaram que em gatos castrados os valores eram ligeiramente superiores, e isso se deve à ausência de feedback negativo exercido pelos hormônios sexuais. Também, nos animais com idade  $\geq 5$  anos, a ARP é menor e conseqüentemente a RAR é superior (JAVADI *et al.*, 2004).

Torna-se importante fazer a RAR, porque se os valores forem avaliados individualmente, de CPA e ARP, pode ocorrer erro no diagnóstico da doença. Djajadiningrat-laanen; Galac; Kooistra (2011), observaram que 33 gatos apresentavam aumento da CPA, e sete

estavam com a CPA dentro do intervalo de referência. Desses, dois apresentavam a ARP dentro dos valores normais e nos outros cinco animais estava diminuída. No entanto, quando os valores foram relacionados, os animais apresentavam uma RAR elevada, ou seja, a proporção de aldosterona em relação a renina estava aumentada. Portanto, essa relação deve ser realizada, a fim de não descartar, erroneamente, o HAP devido aos valores encontrados e avaliados individualmente (SHULMAN, 2010).

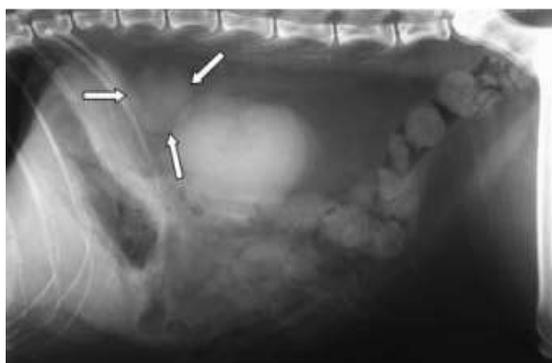
A razão aldosterona:creatinina urinária (RACU) é um teste diagnóstico alternativo que vem sendo estudado, pois devido à sensibilidade exigida no teste para determinação da ARP e das flutuações que a CPA pode sofrer ao longo do tempo, ele é considerado um bom meio alternativo para o diagnóstico de HAP (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011; HARVEY; REFSAL, 2012). Esse teste fornece a concentração de aldosterona ao longo do tempo, que é excretada e armazenada na bexiga, e não há necessidade de congelamento da amostra de urina imediatamente após a coleta, assim como não é necessário realizar coletas frequentes de sangue e urina, o que o torna um teste vantajoso. Porém, Djajadiningrat-Laanen *et al.* (2008) ao determinarem o intervalo de referência da RACU em 42 gatos saudáveis, cujo limite superior foi de  $46,5 \times 10^{-9}$ , observaram que esse intervalo era muito amplo, indicando uma individualidade entre os gatos em relação a excreção normal de aldosterona. Esse fato torna difícil a diferenciação entre os gatos saudáveis e os gatos com HAP, como mostrou no presente estudo, onde a RACU do gato com HAP estava dentro do intervalo de referência ( $32 \times 10^{-9}$ ) (DJADJADININGRAT-LAANEN *et al.*, 2008).

Geralmente, o diagnóstico de uma hiperfunção endócrina é baseado nos resultados de um teste de supressão, onde o agente supressor é administrado em uma dose capaz de reduzir a secreção do hormônio em indivíduos saudáveis, porém, nos indivíduos acometidos com alguma anormalidade, vai causar nenhuma ou pouca redução na secreção do hormônio. No hiperaldosteronismo, os testes de supressão têm como objetivo inibir o SRAA, e conseqüentemente, a concentração de aldosterona na circulação. Por conta disso, foram realizados estudos para avaliar a possibilidade da utilização do teste de supressão em gatos, assim como é feito na medicina humana, para diagnosticar HAP. Djajadiningrat-Laanen *et al.* (2008) avaliaram a resposta em 40 gatos saudáveis quanto a supressão de aldosterona urinária, administrando cloreto de sódio em 22/40 gatos, cuja supressão não foi significativa. Porém, ao administrar fludrocortisona por quatro dias consecutivos a cada 12 horas em 18/40 gatos, houve uma supressão significativa em 15/18 gatos saudáveis, o que não se verificou no gato com HAP, ou seja, não houve supressão na excreção urinária de aldosterona. No entanto, como apenas um gato com HAP foi avaliado, são necessários mais estudos para comprovar a eficácia do teste de

supressão com fludrocortisona (DJAJADININGRAT-LAANEN *et al.*, 2008). Testes com dexametasona, em baixas doses, foram realizados, mas não tiveram efeito sobre a concentração de aldosterona (JAVADI *et al.*, 2005). Portanto, no momento, a RAR continua sendo o teste mais confiável para o diagnóstico de HAP em gatos (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011).

As técnicas de diagnóstico por imagem, como a ultrassonografia, ressonância magnética (MRI) e tomografia computadorizada (TC) são usadas para identificação de anormalidades adrenais e, no caso de neoplasias adrenais, para avaliar uma possível extensão para a veia cava caudal e a presença de metástases distantes (KOOISTRA, 2019). As massas adrenais são raramente visualizadas na radiografia. Em caso positivo, é provável que seja um carcinoma adrenocortical, isso porque os carcinomas são maiores que os adenomas (LA PERLE, 2013). Para visualização radiográfica das adrenais é necessário haver um aumento significativo no seu tamanho e/ou mineralização. No entanto, a mineralização é relativamente comum em gatos idosos (STIEGER-VANEGAS; FRANK, 2018). A radiografia torácica pode ser realizada para rastrear metástases pulmonares, através de projeções laterais, direita e esquerda, entretanto, essas metástases são raras (HARVEY; REFSAL, 2012).

**Figura 5**– Radiografia abdominal na posição lateral direita em um gato com carcinoma adrenocortical produtor de aldosterona e progesterona.



Fonte: Declue *et al.* (2005).

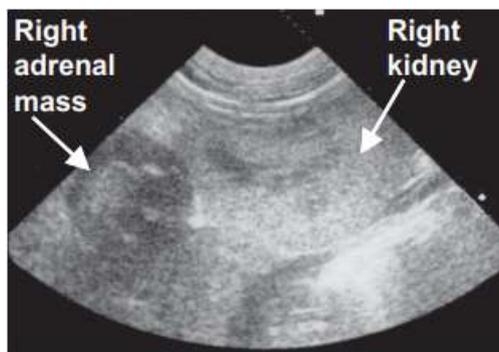
A ultrassonografia é a modalidade de imagem mais bem descrita para a detecção de massas adrenais em gatos (HARVEY; REFSAL, 2012). Esse exame permite determinar o tamanho, a forma e a estrutura interna das adrenais, assim como é possível avaliar uma extensão tumoral para a veia cava caudal e a presença de metástases distantes, o que possibilita o clínico escolher o método terapêutico mais adequado, visto que a invasão tumoral na veia

cava caudal indica uma remoção cirúrgica mais difícil. Porém, caso não haja detecção da invasão vascular pela ultrassonografia, a sua presença não pode ser descartada. A detecção ultrassonográfica de invasão vascular é vista como um material ecogênico estático dentro da veia cava caudal, adjacente a massa adrenal. O Doppler, colorido ou avançado, pode auxiliar na confirmação da presença da massa. No entanto, é difícil determinar, através do exame, o quanto daquela massa é tecido neoplásico e o quanto é trombo, nesses casos pode ser realizada uma investigação adicional, através da TC com angiografia (BENIGNI, 2011).

Ash *et al.* (2005), ao relatarem 13 casos de gatos com HAP, observaram que dos 11 gatos que realizaram a ultrassonografia, todos eles tiveram um aumento da adrenal unilateral, evidenciando uma massa. Porém, em um dos 11 gatos foi detectado, através da necropsia, a presença de adenoma adrenal bilateral, logo não se pode excluir o comprometimento bilateral, mesmo que a ecografia só mostre uma glândula acometida (ASH *et al.*, 2005). Javadi *et al.* (2005), ao analisarem 11 gatos com HAP, verificaram que, dos seis gatos que foram submetidos ao exame ultrassonográfico, dois deles não apresentaram anormalidade nas glândulas adrenais; entretanto, no exame histopatológico foram detectados nódulos hiperplásicos no córtex adrenal de ambos os gatos, sendo assim, não se pode inferir que não haja comprometimento das adrenais pelo fato de ambas estarem sem alterações no exame ultrassonográfico (JAVADI *et al.*, 2005). Os diâmetros das massas adrenais encontradas em gatos com HAP variam de 10-46mm, com ecogenicidade e ecotextura variada (HARVEY; REFSAL, 2012; COMBES *et al.*, 2013).

A ultrassonografia desempenha um papel importante no planejamento terapêutico dos gatos com HAP, apesar de não permitir a identificação do tipo de neoplasia e a diferenciação definitiva da massa em benigna ou maligna, os outros parâmetros que ela fornece, como aspecto ecográfico, ecogenicidade, homogenicidade, forma e tamanho, podem auxiliar o clínico quanto a suspeita do grau de malignidade, principalmente se existir invasão dos tecidos adjacentes, metástases abdominais, ou tamanho muito grande pois, com base nessas informações, é possível decidir a abordagem terapêutica mais adequada para o paciente, além de poder prever os riscos cirúrgicos envolvidos (COMBES *et al.*, 2013; GALVÃO; CHEW, 2011).

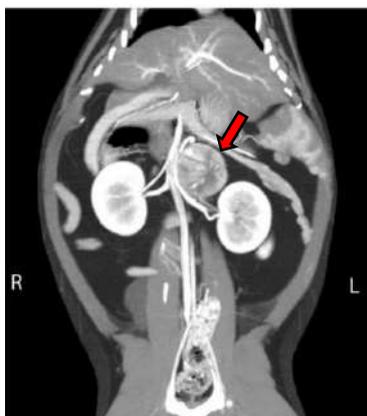
**Figura 6** – Imagem ultrassonográfica da adrenal direita de um gato com HAP, mostrando uma massa hipoecoica. A histopatologia mostrou que era um carcinoma adrenocortical.



Fonte: Ash *et al.* (2005).

Muitos autores consideram essencial a realização da TC ou da MRI para planejar a remoção cirúrgica de massas adrenais (GALVAO; CHEW, 2011; SMITH *et al.*, 2012; COMBES *et al.*, 2013), isso porque ambos os exames oferecem uma maior precisão ao avaliar o tamanho da massa adrenal, sua localização em relação à aorta, presença de invasão da veia cava caudal por trombo tumoral e sua extensão, assim como a evidência de invasão de outros órgãos. Mesmo que nenhum estudo tenha sido feito em felinos, em cães a ultrassonografia demonstrou ter uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 90% para detecção de trombos tumorais. Por outro lado, a TC mostrou ter uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 100%, portanto, a TC pode ter vantagem em relação a ultrassonografia para detecção pré-operatória de invasão intravascular (GALVAO; CHEW, 2011; SMITH *et al.*, 2012). Em 39 casos de HAP relatados, de 2012-2019, 7,6% (3/39) dos gatos apresentaram invasão tumoral da veia cava caudal e, desses, dois casos foram confirmados através da TC e um deles durante a abordagem cirúrgica, porém, todos eles realizaram o exame ultrassonográfico e apenas em um dos casos houve suspeita de invasão vascular com esse exame (LO *et al.*, 2014; WILLI *et al.*, 2012; ATTIPA *et al.*, 2018; DANIEL *et al.*, 2015; CUNHA *et al.*, 2015; KIRKWOOD *et al.*, 2019; LESHINSKY *et al.*, 2016; SMITH *et al.*, 2012).

**Figura 7** – TC de um felino com HAP. Presença de uma massa adrenal esquerda (seta), adjacente a veia cava caudal.



Fonte: Leshinsky *et al.* (2016).

As imagens das glândulas suprarrenais através da medicina nuclear é uma técnica relativamente nova dentro da endocrinologia humana. A tomografia por emissão de prótons, com  $^{11}\text{C}$ -metomidato, e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único, com  $^{131}\text{I}$ -6beta-iodometil-19-norcholesterol, estão sendo úteis. Há uma expectativa de que essas técnicas estarão disponíveis na medicina veterinária, sendo um método diagnóstico valioso para o HAP em felinos (KOOISTRA, 2019). Outro método, considerado padrão ouro na medicina humana, para determinar a lateralidade (adrenal esquerda ou direita) do excesso de aldosterona, é através da obtenção de amostras da veia adrenal, onde cada veia adrenal é canulada, para obtenção de amostras, concomitante a coleta de sangue venoso periférico. As concentrações plasmáticas de aldosterona, nas amostras adrenais e venosas periféricas, são comparadas para detectar a quantidade de aldosterona em excesso. Mas, infelizmente, a dimensão dos vasos nos felinos é muito pequena, o que impede a coleta venosa adrenal e, portanto, a determinação da lateralidade do HAP continua sendo dependente de imagens diagnósticas (KOOISTRA, 2019).

### 2.3.6 Abordagem terapêutica

Há duas abordagens possíveis para o tratamento do HAP em felinos: o tratamento clínico e o tratamento cirúrgico. A adrenalectomia unilateral é o tratamento cirúrgico de escolha para o HAP em felinos (GALAC *et al.*, 2013). Entretanto, há casos em que essa abordagem não é aconselhável; portanto, o tratamento clínico será a intervenção mais indicada. Mas, indiferente

da abordagem adotada, a intervenção inicial deve ser direcionada para o controle da hipocalemia e/ou da hipertensão desses gatos (HARVEY; REFSAL, 2012).

Em casos de hiperplasia adrenal bilateral, invasão vascular por tumores adrenais, presença de metástases abdominais ou torácicas, doenças concomitantes que impossibilitam a intervenção cirúrgica e limitações econômicas por parte dos tutores, o tratamento clínico passa a ser a abordagem terapêutica indicada (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011). Esse tratamento tem como objetivo repor os níveis de potássio, assim como inibir a secreção de aldosterona, e fazer um controle da hipertensão. Porém, é importante salientar que esse tratamento é apenas sintomático (GALAC *et al.*, 2013; PETERSON; BARAL, 2015). Os resultados obtidos através desse tratamento tendem a ser mais satisfatórios em gatos com HAP devido à hiperplasia adrenal bilateral. Isso porque, nesses animais a doença é mais leve quando comparado aos casos de tumor adrenal, o que torna mais fácil a manutenção da normocalemia por um longo período (JAVADI *et al.*, 2005; GALAC *et al.*, 2013).

O tratamento clínico da hipocalemia consiste na suplementação parenteral ou oral de potássio, além da correção de quaisquer déficits hídricos e desequilíbrios acidobásicos (PETERSON; BARAL, 2015). Comumente, o gluconato de potássio é o mais recomendado para suplementação via oral, que pode ser utilizado na dose de 5-8 mEq/gato/dia, dividido em duas a três vezes ao dia inicialmente. Posteriormente, para manutenção, a dose pode ser reduzida para 2-4 mEq/gato/dia (MARTIN; VEATCH, 2010). Porém, em casos mais graves, pode ser necessário a administração intravenosa (IV) de cloreto de potássio. No caso da administração oral, recomenda-se o gluconato de potássio por conta dos outros sais de potássio demonstrarem pouca palatabilidade (POLZIN, 2017). Já pela via IV, é necessário ajustar a dose conforme as concentrações séricas de potássio (Tabela 2), mas é importante ressaltar que a taxa de administração não pode ser superior a 0,5 mEq/kg/h (MARTIN; VEATCH, 2010), devido ao risco de arritmias cardíacas. Também, a adição de potássio ao fluido exige uma homogeneização frequente da bolsa, isso porque os íons potássio tendem a se depositar na porção mais baixa, próxima à saída do equipo, o que acarreta no aumento da concentração e administração de taxas mais altas que o desejado (HOEHNE; HOPPER; EPSTEIN, 2015). A dosagem sérica de potássio deve ser feita de forma constante, mesmo quando o tratamento instituído for por via oral, pois assim é possível reajustar a dose administrada e manter adequada a terapia (DIBARTOLA; MORAIS, 2012).

**Tabela 2** – Reposição de potássio, nos casos de hipocalemia, conforme a concentração sérica.

Concentração sérica de potássio (mEq/L)	mEq de KCL adicionado a 250 mL de fluido	Taxa de fluido máxima (mL/kg/hr)
3,1-3,5	7,5	18
2,6-3,0	10	12
2,1-2,5	12,5	10
< 2,0	15	6

Fonte: adaptado de Martin e Veatch (2010).

A inibição dos efeitos biológicos da aldosterona é alcançado com os dois principais antagonistas dos receptores de mineralocorticoides disponíveis atualmente no mercado, a espironolactona e a eplerenona. Ambos se ligam competitivamente ao MR e bloqueiam sua ativação pela aldosterona e por outros mineralocorticoides (AZIZI, 2020). Porém, não há relatos do uso da eplerenona em gatos. A espironolactona é recomendada em casos de HAP em gatos, pois auxilia no controle da hipocalemia e da hipertensão. A dose recomendada varia de 2-4 mg /kg, por via oral, a cada 24 horas, porém, alguns autores advertem que a dose de 4mg/kg pode causar efeitos adversos, como anorexia, êmese e diarreia. Logo, o tratamento deve ser iniciado com a dose mais baixa e deve ser levado em consideração que o uso prolongado desse fármaco pode ter um efeito contrário, ou seja, levar o paciente a desenvolver hipercalemia e hiponatremia, o que obriga o clínico a suspender o tratamento. O tratamento com antagonista de aldosterona ajuda no controle dos sinais clínicos associados à polimiopatia hipocalêmica, no entanto, sozinho esse tratamento provavelmente não será eficiente para normalizar as concentrações circulantes de potássio (HARVEY; REFSAL, 2012).

Em casos de hipertensão persistente, mesmo com a administração de um antagonista de aldosterona, deve-se associar um anti-hipertensivo ao tratamento (GALAC *et al.*, 2013). O besilato de anlodipino é o fármaco de escolha para o tratamento de hipertensão em felinos domésticos, cuja ação é bloquear os canais de cálcio induzindo assim a vasodilatação periférica por atuar no músculo liso vascular, resultando na redução da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial, com efeitos cardíacos mínimos. Além do seu efeito extremamente eficaz na redução da pressão arterial, o anlodipino também se mostrou eficaz na diminuição da proteinúria em gatos com DRC. Esse medicamento é usado por via oral, com uma dose que varia de 0,125-0,25 mg /kg a cada 24 horas. Recomenda-se iniciar com a dose mais baixa, mas a dose pode ser dobrada caso a resposta não for satisfatória dentro de 1-3 semanas. A redução da pressão arterial sistólica (PAS) parece ter relação com a dose administrada, logo, os gatos com PAS mais alta

( $\geq 200$ ), podem se beneficiar com uma dose inicial de 0,25 mg/kg. Há também a possibilidade de usar esse fármaco de forma transdérmica, porém, ele mostrou ser menos eficaz do que oral, sendo necessário mais estudos para determinar a dose e a formulação ideal (TAYLOR *et al.*, 2017). É importante salientar que o tratamento da hipertensão acaba se tornando urgente quando no momento do diagnóstico sejam detectadas lesões em órgãos alvo, como por exemplo um descolamento de retina (STEPIEN, 2011).

A adrenalectomia unilateral é o tratamento de eleição em felinos com HAP causado por tumores unilaterais, isso porque esse procedimento é potencialmente curativo, levando a remissão completa da hipocalcemia e da hipertensão (GALAC *et al.*, 2013; KOOISTRA, 2019; HARVEY; REFSAL, 2012). Todavia, é importante que não haja evidência de metástases e/ou outros critérios que possam impedir a realização da cirurgia (KOOISTRA, 2019; GALVÃO; CHEW, 2011).

Os pacientes submetidos à adrenalectomia devem receber alguns cuidados pré-cirúrgicos, tais como controle da hipocalcemia, tanto no período pré-operatório como no perioperatório e os gatos que apresentam hipersecreção de outros hormônios, como progesterona e cortisol, concomitante ao HAP, devem receber um tratamento visando suprimir esses hormônios, pois esses gatos apresentam um risco maior de desenvolverem complicações cirúrgicas, como sepse, tromboembolismo ou deiscência de suturas (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011; HARVEY; REFSAL, 2012).

Com relação à técnica cirúrgica, há dois acessos cirúrgicos possíveis para a realização da adrenalectomia: o acesso medioventral e o acesso paracostal. Os dois têm vantagens e desvantagens. No acesso medioventral há uma melhor exploração da cavidade abdominal e conseqüentemente maior facilidade na observação de metástases ou invasão dos vasos adjacentes; entretanto, expor e remover a adrenal nesse caso pode ser mais difícil. Já o acesso paracostal, permite um melhor alcance da adrenal, porém, não permite uma boa visualização do restante dos órgãos, o que dificulta a visualização de metástases, caso estejam presentes (FOSSUM, 2015).

Acredita-se que, assim como os cães, os gatos possam se beneficiar da adrenalectomia por laparoscopia, pois essa abordagem mostrou ser melhor, quando comparada adrenalectomia aberta, em relação a aspectos como tempo cirúrgico e internação pós-cirúrgica (mais curtos), (Mitchell *et al.* 2017). Na técnica de adrenalectomia por laparoscopia, é possível obter uma excelente visualização para dissecação (MAYHEW, 2009), mas tem a desvantagem de eliminar a capacidade do cirurgião de retrair digitalmente os tecidos circundantes e palpar a massa para avaliar sua mobilidade ou relações com estruturas adjacentes (MITCHELL *et al.*, 2017).

Mitchell *et al.* (2017) determinaram em gatos adrenalectomizados, por laparoscopia, o tempo cirúrgico, que variou de 58-149 minutos (média de 107 minutos), e o tempo de internação, que variou de 3-13 dias (média de 5 dias). Já em quatro gatos que tiveram intervenção pela abordagem cirúrgica aberta, o tempo médio de cirurgia foi de 158 minutos, variando de 130-180 minutos, porém, o tempo de internação desses gatos não foi especificado. Nesses mesmos casos, de um total de 11 gatos que passaram pela adrenalectomia, sete tiveram remoção da adrenal unilateral por laparoscopia, e apenas um morreu no período perioperatório (14%). Os autores acharam tal resultado favorável em relação a adrenalectomia por celiotomia, pois esse procedimento mostrou, através de relatos anteriores, ter uma taxa de mortalidade de 26% (14/53 gatos) dentro de duas semanas após a cirurgia (MITCHELL *et al.*, 2017).

As complicações cirúrgicas associadas à adrenalectomia estão presentes indiferentemente da técnica utilizada. Djajadiningrat-laanen; Galac; Kooistra (2011) reuniram dados referentes a 17 casos de felinos que foram submetidos a adrenalectomia, e oito deles tiveram complicações. Desses, 6/8 gatos tiveram hemorragia abdominal, 1/8 teve insuficiência renal aguda, 1/8 desenvolveu sepse e 1/8 apresentou tromboembolismo. Tais complicações levaram a óbito 6/8 animais (DJAJADININGRAT-LAANEN; GALAC; KOOISTRA, 2011). Igualmente, Smith *et al.* (2012), levantaram dados referentes a 18 gatos que foram submetidos a adrenalectomia e, desse total, 33% deles vieram a óbito uma semana após a cirurgia, devido à hemorragia e sepse (SMITH *et al.*, 2012). Dessa maneira, é possível observar que a hemorragia abdominal é a complicação cirúrgica mais frequente, provavelmente devido à proximidade da glândula suprarrenal com os grandes vasos abdominais e, também, devido à má oclusão de pequenos vasos, que envolvem tumores altamente vascularizados, que continuam a sangrar no pós-cirúrgico (FOSSUM, 2015; GALVAO; CHEW, 2011). O tamanho da massa e a invasão vascular aumentam potencialmente o risco dessa complicação (GALVÃO; CHEW, 2011).

### 2.3.7 Prognóstico

Harvey e Refsal (2012), ao fazerem uma análise do tempo de sobrevida dos pacientes que foram submetidos ao tratamento clínico, com suplementação de potássio, amlodipina e espironolactona, verificaram que esse tempo variou de sete a 32 meses, em 4/5 gatos tratados. Os casos de óbito foram relacionados comumente a doença renal crônica ou a doença tromboembólica, e 1/5 gatos teve um tempo de sobrevida de 50 dias, devido ao não cumprimento do tratamento de forma correta por parte dos tutores (HARVEY; REFSAL, 2012).

Pacientes que são submetidos à adrenalectomia e sobrevivem ao período intraoperatório e pós-operatório imediato, têm resultados clínicos favoráveis a longo prazo (MITCHELL *et al.*, 2017). Harvey e Refsal (2012), ao analisarem 17 gatos que foram submetidos ao tratamento cirúrgico, verificaram que 8/17 sobreviveram por pelo menos um ano, sendo que um deles estava vivo 3,5 anos após cirurgia e o outro 5 anos após o procedimento (HARVEY; REFSAL, 2012). Em três casos relatados recentemente, um voltou ao veterinário dois anos após o procedimento e estava saudável, sem alterações clínicas e laboratoriais, os outros dois desenvolveram doença renal crônica, dos quais um voltou ao veterinário oito meses após a adrenalectomia e outro teve uma sobrevida de 18 meses após a cirurgia (LESHINSKY *et al.*, 2016; KIRKWOOD *et al.*, 2019). Nos casos relatados por Mitchell *et al.* (2017), o tempo médio de sobrevivência dos gatos adrenalectomizados foi de 803 dias (variando de 467-1123 dias) (MITCHELL *et al.*, 2017).

O prognóstico de gatos com HAP não tumoral é pouco documentado até o presente momento, e há falta de resultados histopatológicos e de acompanhamento a longo prazo para poder estabelecer um prognóstico nesses casos (HARVEY; REFSAL, 2012).

### 3 CONCLUSÃO

Embora o gato seja considerado o animal doméstico com maior prevalência de HAP, essa doença é provavelmente subdiagnosticada na medicina felina. Isso porque suas características clínicas mais frequentes, hipertensão e hipocalemia, são evidenciadas também na doença renal crônica que é, inclusive, apontada como uma consequência do HAP em alguns casos. No presente trabalho, foi possível obter informações que proporcionaram um maior entendimento acerca de outras manifestações encontradas, assim como as formas diagnósticas e as abordagens terapêuticas, que podem proporcionar uma sobrevida relativamente alta para o gato, se forem conduzidas de forma correta. Pôde-se concluir que essa revisão elucidou a importância da inserção dessa endocrinopatia no diagnóstico diferencial na clínica de felinos, mas sempre levando em consideração que a hipersecreção de outros hormônios ou doenças concomitantes podem estar presentes. Sendo assim, sua existência não deve ser negligenciada, pois essa conduta pode levar a um diagnóstico errôneo e uma abordagem terapêutica inadequada, trazendo prejuízos à saúde e conseqüentemente ao bem-estar do animal.

## REFERÊNCIAS

- ADAMO, P. F.; CANTILE, C.; STEINBERG, H. Evaluation of progesterone and estrogen receptor expression in 15 meningiomas of dogs and cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 64, n. 10, p. 1310-1318, Oct. 2003.
- ASH, R. A. *et al.* Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 7, n. 3, p. 173-182, Jun. 2005.
- ATTIPA, C. *et al.* Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma with myxoid differentiation in a cat. **American Society for Veterinary Clinical Pathology**, Columbia, v. 47, n. 4, p. 1-5, Dec. 2018.
- AZIZI, M. Aldosterone receptor antagonists. **Annales d'Endocrinologie**, Paris, 2020. Versão *online*. DOI: 10.1016/j.ando.2020.03.009.
- BENIGNI, L. Adrenal glands. *In*: BARR, F.; GASCHEN, L. **BSAVA Manual of Canine e Feline Ultrasonography**. Quedgeley, 2011. cap. 13, p. 147-154.
- BRISCOE, K. *et al.* Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in a cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 11, n. 9, p. 758-762, Sep. 2009.
- BROWN, S. A. Systemic hypertension. **International Renal Interest Society**, 2016. Disponível em < <http://www.iris-kidney.com/education/hypertension.html>>. Acesso em: 01 dez. 2020.
- CAREY, R. M.; PADIA, S. H. Angiotensin AT2 receptors: control of renal sodium excretion and blood pressure. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, New York, v. 19, n. 3, p. 84-87, Apr. 2008.
- CATENA, C.; COLUSSI, GL; SECHI, L. A. Mineralcorticoid receptor antagonists and renal involvement in primary aldosteronism: opening of a new era. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 168, n. 1, p. 1-5, Jan. 2013.
- CHHOKAR, V. S. *et al.* Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. **Circulation**, Dallas, v. 111, n. 7, p. 871-878, Feb. 2005.
- CLAUS, E. B. *et al.* Epidemiology of Intracranial Meningioma. **Neurosurgery**, Baltimore, v. 57, n. 6, p.1088- 1095, Dec. 2005.
- CLIVE, E. E.; WAYNE F. R.; CLIVER, R.R.H. Primary aldosteronism (Conn's syndrome) in a cat; a case report and review of comparative aspects. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 24, n. 5, p. 293-307, May. 1983.
- COMBES, A. *et al.* Ultrasonographic appearance of adrenal glands in healthy and sick cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 15, n. 6, p. 445-457, Jun. 2013.

- CONNELL, J. M. C.; DAVIES, E. The new biology of aldosterone. **Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 186, n. 1, p. 1-20, Jul. 2005.
- CUNHA, S. C. S. *et al.* Primary hyperaldosteronism in a cat. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v.43, p. 1-6, 2015.
- CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. **Tratado de fisiologia veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 643 p.
- CURT, M. H. Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, Philadelphia, v. 43, n. 5, p. 1039-1054, Sep. 2013.
- DANIEL, G. *et al.* Clinical findings, diagnostics and outcome in 33 cats with adrenal neoplasia (2002–2013). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 18, n. 2, p. 77-84, Feb. 2015.
- DECLUE, A. E. *et al.* Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in a cat with an adrenal cortical carcinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 19, n. 3, p.355-358, Jun. 2005.
- DELLA MAGGIORE, A. M. Potassium, magnesium. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; COTE E. **Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat**. 8 ed. St. Louis: Elsevier, 2017. cap. 68, p. 822-829.
- DIBARTOLA, S. P.; MORAIS, H. A. Disorders of potassium: hypokalemia and hyperkalemia. *In*: DIBARTOLA, S. P. **Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice**. 4 ed. St. Louis: Elsevier. cap. 5, p. 92-119, 2012.
- DJAJADININGRAT-LAANEN, S. *et al.* Urinary aldosterone to creatinine ratio in cats before and after suppression with salt or fludrocortisone acetate. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 22, n. 6, p. 1283-1288, Dec. 2008.
- DJAJADININGRAT-LAANEN, S.; GALAC, S.; KOOISTRA, H. Primary hyperaldosteronism: expanding the diagnostic net. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 13, n. 9, p. 641-650, Sep. 2011.
- EPSTEIN, M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. **Journal of the Royal Society of Medicine**, London, v. 94, n. 8, p. 378-383, Aug. 2001.
- FELDMAN, E. C. Hyperadrenocorticism in cats. *In*: FELDMAN, E. C. *et al.* **Canine & feline endocrinology**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015. cap. 11, p. 452-484.
- FOSSUM, T. W.; CAPLAN, E. R. Cirurgia das glândulas adrenais e hipófise. *In*: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**. 4 ed. Rio de Janeiro: Mosby Elsevier, 2015. cap. 23, p. 633-682.
- GALAC, S. *et al.* Suprarrenais. *In*: RIJNBERK A.; KOOISTRA H. S. **Endocrinologia clínica de cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2013. cap. 4, p. 101-165.

GALVÃO, J. F. B.; CHEW, D. Metabolic complications of endocrine surgery in companion animals. **Veterinary clinics of north america: small animal practice**, Philadelphia, v. 41, n. 5, p. 847-868, Sep. 2011.

GLINICKI, P. et al. The effect of blood collection procedure on plasma renin activity (PRA) and concentrations of direct renin (DRC) and aldosterone. **Journal of the renin angiotensin-aldosterone system: JRAAS**, Birmingham, v. 16, n. 2, p. 339-343, Jun. 2015.

GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. 3. ed. Porto Alegre: UFRGS, 2017. 535 p.

GOODMAN, H. M. **Basic medical endocrinology**. 4. ed. London: Elsevier, 2009. cap. 4, p. 61-90.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 1151 p.

HARVEY, A. M.; REFSAL, K. R. Feline hyperaldosteronism. *In*: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. **BSAVA manual of canine and feline endocrinology**. 4 ed. Gloucester: British small animal veterinary association, 2012. cap. 19, p. 204-214.

HARVEY, A. M.; REFSAL, K. R. Primary hyperaldosteronism. *In*: RAND, J. *et al.* **Clinical endocrinology of companion animals**. 6 ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2013. cap. 12, p. 115-127.

HOEHNNE, S. N.; HOPPER, K. EPSTEIN, S. E. Accuracy of potassium supplementation of fluids administered intravenously. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 29, n. 3, p. 834-839, Jun. 2015.

HUANG, W. *et al.* Incidental congestive heart failure in patients with aldosterone-producing adenomas. **Journal of the American Heart Association**, Oxford, v. 8, n. 24, p. 1-9, Dec. 2019.

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**, Philadelphia, v. 18, n. 5, p. 625-631, Oct. 2004.

JAVADI, S. *et al.* Primary hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats. **Domestic Animal Endocrinology**, Auburn, v. 28, n. 1, p. 85-104, Jan. 2005.

JEFFREYS, A. B.; WATERS D. J. Endocrine system. *In*: HUDSON, L. C.; HAMILTON, W. P. (ed.). **Atlas of feline anatomy for veterinarians**. 2. ed. Jackson, Wyoming: Teton NewMedia, 2010. cap. 6, p. 130-136.

KEALY, J. K.; McALLISTER, H.; GRAHAM, J. P. **Radiologia e ultrassonografia do cão e do gato**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. cap. 2, p. 23-198.

KIRKWOOD, N. et al. Acute adrenal haemorrhage in two cats with aldosterone-secreting adenocarcinomas. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, London, v. 5, n. 1, p. 1-5, Jan./June 2019.

KOOISTRA, H. S. Primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome). *In*: FELDMAN, E. C.; FRACASSI, F.; PETERSON, M. E. **Feline endocrinology**. São Paulo: Edra, 2019. cap 24, p. 381-391.

LA PERLE, K. M. D. Sistema endócrino. *In*: ZACHARY, J. F.; McGAVIN, M. D. **Bases da patologia veterinária**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. cap. 12, p. 1727-1830.

LARAGH, J. H. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. **The American Journal of Medicine**, New York, v.55, n. 3, p. 261-274, Sep. 1973.

LESHINSKY, J. *et al.* Aldosterone and progesterone-secreting adrenocortical adenocarcinoma in a cat with a concurrent meningioma. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, London, v. 2, n. 1, p. 1-7, Jan./June 2016.

LO, A. J. *et al.* Treatment of aldosterone-secreting adrenocortical tumors in cats by unilateral adrenalectomy: 10 cases (2002–2012). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 28, n. 1, p. 137-143, Jan/February 2014.

LUNN, K. F.; PAGE, R. L. Tumors of the endocrine system. *In*: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. (ed.). **Small animal clinical oncology**. 5. ed. St Louis: Saunders Elsevier, 2013. cap 25, p. 504-531.

LUNN, K. F.; BOSTON, S. E. Tumors of the endocrine system. *In*: VAIL, D. M.; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. **Withrow & MacEwens small animal clinical oncology**. 6<sup>th</sup> ed. St. Louis: Elsevier, 2020. cap. 26, p. 565-596.

MAGIO, F. *et al.* Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985–1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 217, n. 5, p. 695-702, Sep. 2000.

MALIK, R. *et al.* Periodic hypokalaemic polymyopathy in burmese and closely related cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. London, v. 17, n. 5, p. 417-426, May. 2015.

MARTIM, L. G.; VEATCH, A. E. Electrolyte disorders. *In*: DROBATZ, K. J.; CASTELLO, M. F. **Feline emergency and critical care medicine**. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010. cap. 34, p. 439-465.

MAYHEW, P. D. Advanced laparoscopic procedures (hepatobiliary, endocrine) in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 39, n. 5, p. 925-939, Sep. 2009.

MAYHEW, P. D. *et al.* Comparison of perioperative morbidity and mortality rates in dogs with noninvasive adrenocortical masses undergoing laparoscopic versus open adrenalectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 245, n.9, p. 1028-1035, Nov. 2014.

MITCHELL, J. W. Outcome of laparoscopic adrenalectomy for resection of unilateral noninvasive adrenocortical tumors in 11 cats. **The American College of Veterinary Surgeons**, Philadelphia, v. 46, n. 5, p. 714-721, Jul. 2017.

PAGANI, E. *et al.* Ultrasonographic features of adrenal gland lesions in dogs can aid in diagnosis. **BMC Veterinary Research**, London, v. 12, n. 1, p. 1-9, Nov. 2016.

PETERSON, M. E.; BARAL, R. M. Endocrinologia. *In*: LITTLE, S. E. **O gato: medicina interna**. Rio de Janeiro: Roca. cap. 24, p. 529-618.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 8<sup>th</sup> ed. cap. 324, p. 4693-4734, 2017.

REECE, W. O. Filtração glomerular e transporte tubular. *In*: REECE, W. O. *et al.* (ed.). **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 16, p. 285-295.

RUIZ-ORTEGA, M. *et al.* Renin-angiotensin system and renal damage: emerging data on angiotensin II as a proinflammatory mediat. **Contributions to Nephrology**, Basel, v. 135, n. 135, p. 123-137, 2001. DOI: 10.1159/000060153.

SCHOEMAKER, N. J. *et al.* The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. **Molecular and cellular endocrinology**, Amsterdam, v. 197, n. 2, p. 117-125, Nov. 2002.

SHULMAN, R. L. Feline primary hyperaldosteronism. **Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p. 253-259, Mar. 2010.

SIGARY, H. S. *et al.* Angiotensin subtype-2 receptors inhibit renin biosynthesis and angiotensin II formation. **Hypertension**, Texas, v. 45, n. 1, p. 133-137, Jan. 2005.

SMITH, R. R. *et al.* Laparoscopic adrenalectomy for management of a functional adrenal tumor in a cat. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 241, n.3, p.3 68-372, Aug. 2012.

STEPIEN, R. L. Feline systemic hypertension diagnosis and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. London, v. 13, n. 1, p. 35-43, Jan. 2011.

STIEGER-VANEGGAS, S. M.; FRANK, P. M. Peritoneal space. *In*: THRALL, D. E. **Textbook of veterinary diagnostic radiology**. 7 ed. St. Louis: Elsevier, 2018, cap. 39, p. 764-791.

STILES, J. Feline ophthalmology. *In*: GELATT, K. N.; GILBER, B. C.; KERN, T. J. **Veterinary ophthalmology**. 5 ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013. cap. 27, p. 1493-1575.

STOLL, M. *et al.* The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 95, n. 2, p. 651-657, Feb. 1995.

TAYLOR, S. S. *et al.* ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of hypertension in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 19, n. 3, p. 288-303, Mar. 2017.

TRYFONIDOU, M. A.; HAZEWINKEL, H. A. W.; KOOISTRA, H. S. Hormônios calciotróficos. *In*: RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. **Endocrinologia clínica de cães e gatos**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2013. cap. 9, p. 277-324.

TSUTSUMI, Y. *et al.* Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. **The Journal Clinical Investigation**, New Haven v. 104, n. 7, p. 925-935, Oct. 1999.

UEMURA, E. E. Base eletroquímica da função dos neurônios. *In*: REECE, W. O. *et al.* (ed.). **Dukes fisiologia dos animais domésticos**. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. cap. 2, p. 39-56.

WHALLEY, E. T.; WAHL, M.; SAMPAIO, M. D. Angiotensin-converting enzyme, bradykinin, angiotensin, and cerebral vessel reactivity. **Journal of the American Heart Association**, Oxford, v. 5, n. 6, p. 34-37, Nov/December 1983.

WILLI, B. *et al.* Primärer hyperaldosteronismus bei Katzen. **Schweizer Archiv für Tierheilkunde**, Zürich, v. 154, n. 12, p. 529-537, Dec. 2012.

YOUNG, W. F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 66, p. 607-618, May. 2007.

ZHENG, MH. *et al.* The interplay between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, 2020. Versão *online*. DOI: 10.3389/fendo.2020.00539.

ZIMMER, C.; HORAUF, A.; REUSCH, C. Ultrasonographic examination of the adrenal gland and evaluation of the hypophyseal-adrenal axis in 20 cats. **Journal of Small Animal Practice**. Zürich, v. 41, p. 156-160, Apr. 2000.