

FUNDAMENTOS DA
ENDOCRINOLOGIA
FELINA

Edward C. Feldman
Federico Fracassi
Mark E. Peterson

Sumário

SEÇÃO 1 – HIPOTÁLAMO E HIPÓFISE	1
1 Excesso de hormônio do crescimento (GH): acromegalia (hipersomatotropismo)	3
<i>Stijn J.M. Niessen, DVM, PhD, DECVIM, PGCertVetEd, FHEA, MRCVS</i>	
<i>Christopher J. Scudder, BVSc, PhD, DACVIM, MRCVS</i>	
Introdução e histórico	3
Incidência e patogênese	3
Estudos de triagem	3
Devemos fazer os exames de imagens em gatos diabéticos na rotina?	4
O <i>diabetes mellitus</i> está sempre presente?	4
Gatos não diabéticos com hipersomatotropismo	4
Doença da hipófise	4
Consequências da doença hipofisária	6
Características clínicas e diagnóstico	6
Apresentação	6
Hipersomatotropismo em gatos diabéticos	7
Hipersomatotropismo em gatos não diabéticos.....	7
Diagnóstico	9
Avaliação das concentrações séricas de IGF-1	9
Dinâmica do IGF-1 e impacto no diagnóstico.....	10
Teste de supressão do hormônio de crescimento sérico.....	10
Ensaio das concentrações séricas de pró-peptídeos pró-colágeno.....	10
Potencial valor de avaliação das concentrações séricas de grelina.....	11
Exames de imagem	11
Para o diagnóstico, é necessário encontrar um tumor no exame de imagem?	11
Tratamento	12
Tratando as consequências do excesso de GH.....	12
Hipofisectomia	12
Experiência cirúrgica crescente.....	13
Suplementação pós-cirúrgica	13
Resultados até o momento	13
Complicações	13
Reflexões e contraindicações atuais sobre cirurgia hipofisária	13

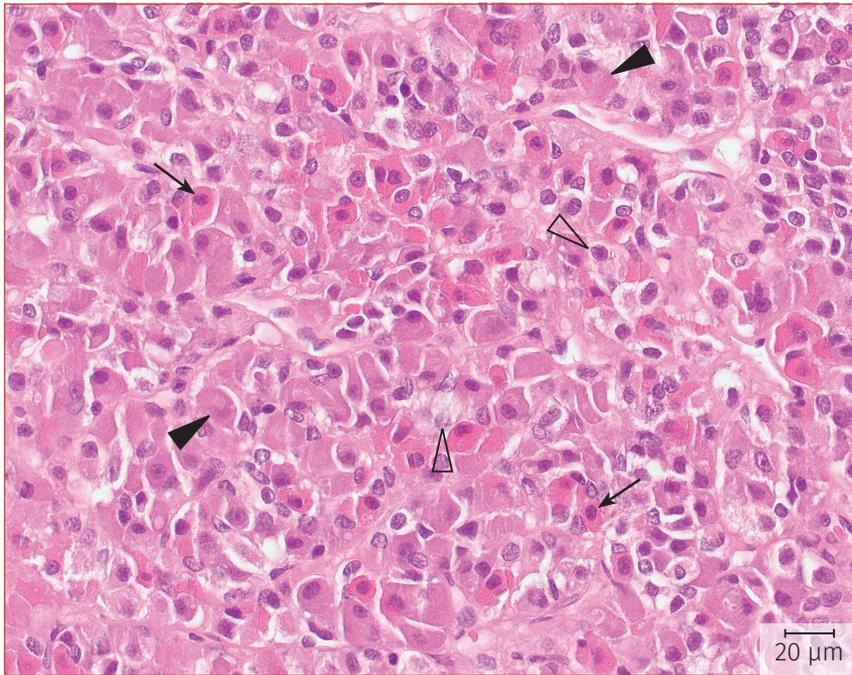


FIGURA 2.1. Hipófise felina normal com acidófilos (setas), basófilos (pontas de setas) e cromófilos (pontas de setas abertas). H&E.

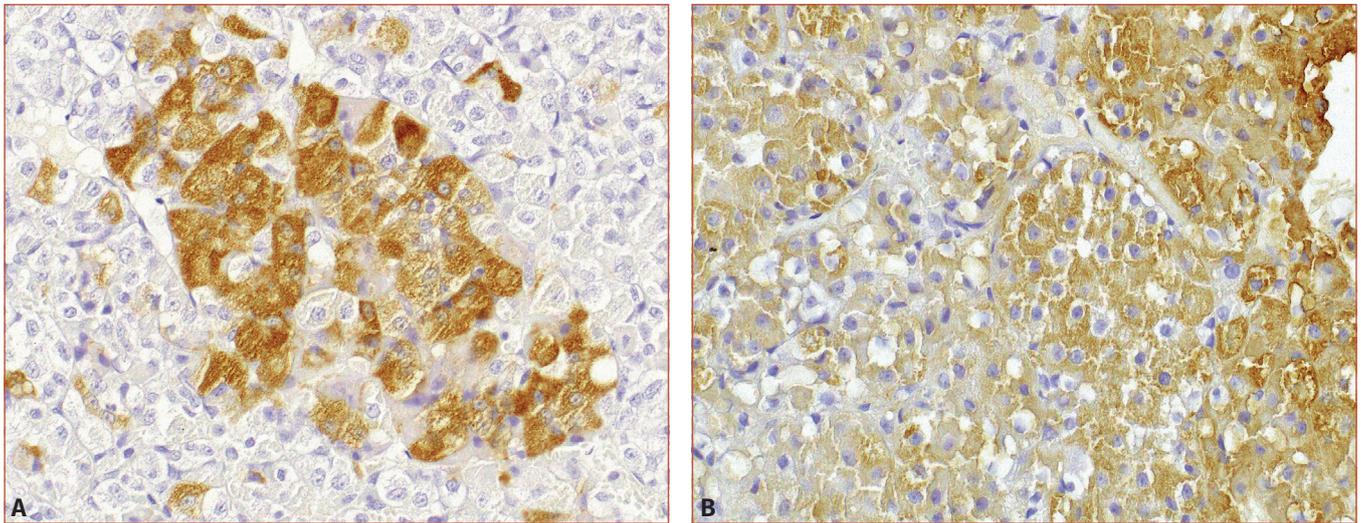


FIGURA 2.2. Imuno-histoquímica de um gato com adenoma duplo. Imunorreatividade citoplasmática marcada (*coloração marrom*) em um foco de células adrenocorticotróficas (A), e imunorreatividade citoplasmática moderada a acentuada em um foco adenomatoso diferente de células produtoras de hormônio do crescimento (B).

Características ultraestruturais, fatores de transcrição e classificação da linhagem celular de tumores hipofisários

Em humanos, as características ultraestruturais, visualizadas por microscopia eletrônica, são utilizadas também para categorizar tumores hipofisários. No entanto, recentemente, o papel dos fatores de transcrição (proteínas que controlam a transcrição de um gene em RNA) na diferenciação de tumores ao longo de diferentes linhagens celulares foi

reconhecido. Isso tem levado à adoção de uma designação de linhagem celular adeno-hipofisária nos adenomas do ser humano.⁵

Nódulos hipofisários que produzem mais de um produto

Embora a maioria das neoplasias hipofisárias produza um único hormônio, tumores que produzem mais de um hormônio (neoplasias pluri-hormonais), de fato, ocorrem,^{1,6,7} mas são raros. Adenomas duplos, ou seja, quando a glândula

O planejamento do tratamento com radiação estereotáxica é semelhante ao da radiação conformacional, exceto que não há mais margens de ajuste ao redor do tumor. Os arranjos de feixe e os formatos de campo são otimizados para garantir a dose máxima para o tumor com uma redução acentuada da dose nas estruturas críticas adjacentes (Fig. 3.3). Como os tecidos normais próximos ao tumor não são mais expostos a altas doses de radiação, não há mais necessidade de fracionamento da dose de radiação. Inicialmente, o tratamento com radiação era realizado a uma alta fração de dose única, chamada radiocirurgia estereotáxica (SRS). Evidências mais recentes indicam que a SRS não só lesiona diretamente células tumorais por meio da apoptose e morte de células mitóticas, mas também por promover lesões às células tumorais indiretamente através de danos aos vasos sanguíneos intratumorais.²¹

Entretanto, os tumores hipofisários considerados para radioterapia são, muitas vezes, relativamente grandes, não esféricos e muito próximos (< 2 mm) do aparelho óptico; portanto, estes não são adequados para uma radiocirurgia estereotáxica segura. Como resultado, sessões curtas fracionadas envolvendo 2-5 frações de altas doses dadas uma vez ao dia em 2-5 dias consecutivos, chamadas de radioterapia estereotáxica (SRT), são utilizadas nestes pacientes com tumores que envolvem o aparelho óptico ou quando não é possível atingir altos gradientes de dose na borda do volume do tumor-alvo. Atualmente não há um protocolo padrão de tratamento estereotáxico para massas hipofisárias. No Hospital Veterinário da UC Davis, tratamos gatos com radiocirurgia estereotáxica (fração única de 15 Gy) e radioterapia estereotáxica (duas frações de 10 Gy ou três frações de 8 Gy). Outras instituições estão investigando a radioterapia



FIGURA 3.1. Máscara de posicionamento em U sem moldura para terapia de radiação conformacional. (A,B) Gato sob anestesia geral em dispositivos de imobilização, incluindo um travesseiro de apoio de cabeça personalizado e placa-base de alta precisão. (C) A máscara termoplástica de posicionamento em forma de U é moldada sob medida sobre a cabeça do gato e travada sobre a placa-base antes da simulação de tomografia computadorizada, utilizando coordenadas de tomografia computadorizada zeradas nas marcações alinhadas com os lasers do tomógrafo. (D) A máscara individual é feita de uma única camada termoplástica que será utilizada para posicionamento e imobilização da cabeça em cada tratamento com radiação.

TABELA 6.2. Achados do exame físico de 462 gatos com hipertireoidismo.¹⁹

Achados do exame físico	Porcentagem
Nódulo de tireoide palpável	98%
Perda de massa muscular	77%
Escore corporal magro	35%
Taquicardia (≥ 240 bpm)	31%
Sopro cardíaco	29%

Técnica de palpação com um dedo

Na técnica Norsworthy^{49,50} o gato é palpado em uma posição ereta, com o clínico posicionado imediatamente atrás do gato. Para palpar o lobo tireoidiano direito, o clínico deve firmar a cabeça do gato com a mão esquerda ao mesmo tempo que eleva o queixo em um ângulo de 45 graus vertical e horizontalmente também para a esquerda (Fig. 6.8B e Vídeo 6.3). A ponta do dedo indicador direito deve ser posicionado entre o sulco formado pela traqueia e pelo músculo esternotireóideo logo abaixo da laringe, e movido ventralmente em direção à entrada do tórax. Uma estrutura que caracteristicamente “salta” ao se passar o dedo sobre ela (um “blip” característico)* pode ser sentida se a glândula tireoide estiver aumentada. O processo deve ser então repetido para palpação do lobo tireoidiano esquerdo do gato (Fig. 6.8 e Vídeo 6.3).

* N.T.: Este fenômeno semiótico recebe a denominação de “blip” na língua inglesa, o qual significa “um pequeno desvio inesperado e tipicamente temporário de uma tendência geral”.

Diagnóstico diferencial de lobos tireoidianos

A palpação da tireoide é um indicador sensível, mas pouco específico, do hipertireoidismo, pois pequenos nódulos tireoidianos podem ocasionalmente serem detectados em gatos eutireoideos.^{51,52} Esses pequenos nódulos, comumente encontrado em gatos idosos, geralmente se devem a alterações adenomatosas leves ou precoces no tecido tireoidiano que ainda não se tornaram hiperfuncionais, mas que podem progredir para hipertireoidismo clínico ao longo do tempo. Nódulos maiores provavelmente já refletem hipertireoidismo clínico (quando manifestado clinicamente).^{50,52} Outras



VÍDEO 6.2.

Vídeo de palpação de um nódulo unilateral da tireoide (lado esquerdo) pela técnica clássica em um gato com hipertireoidismo.



VÍDEO 6.3.

Demonstração em vídeo da palpação com um dedo de nódulos bilaterais da tireoide pela técnica “Norsworthy” em um gato com hipertireoidismo.



VÍDEO 6.4.

Vídeo mostrando palpação cervical (usando a técnica clássica) de um grande cisto de tireoide em um gato com hipertireoidismo há bastante tempo.



FIGURA 6.8. Demonstração de duas técnicas de palpação da tireoide. (A) A técnica de palpação “clássica” usando o polegar e o dedo indicador. (B) Técnica de “Norsworthy” mostrando palpação do lobo tireoidiano direito com um único dedo. (C) A técnica de um dedo mostrando palpação do lobo tireoidiano esquerdo.

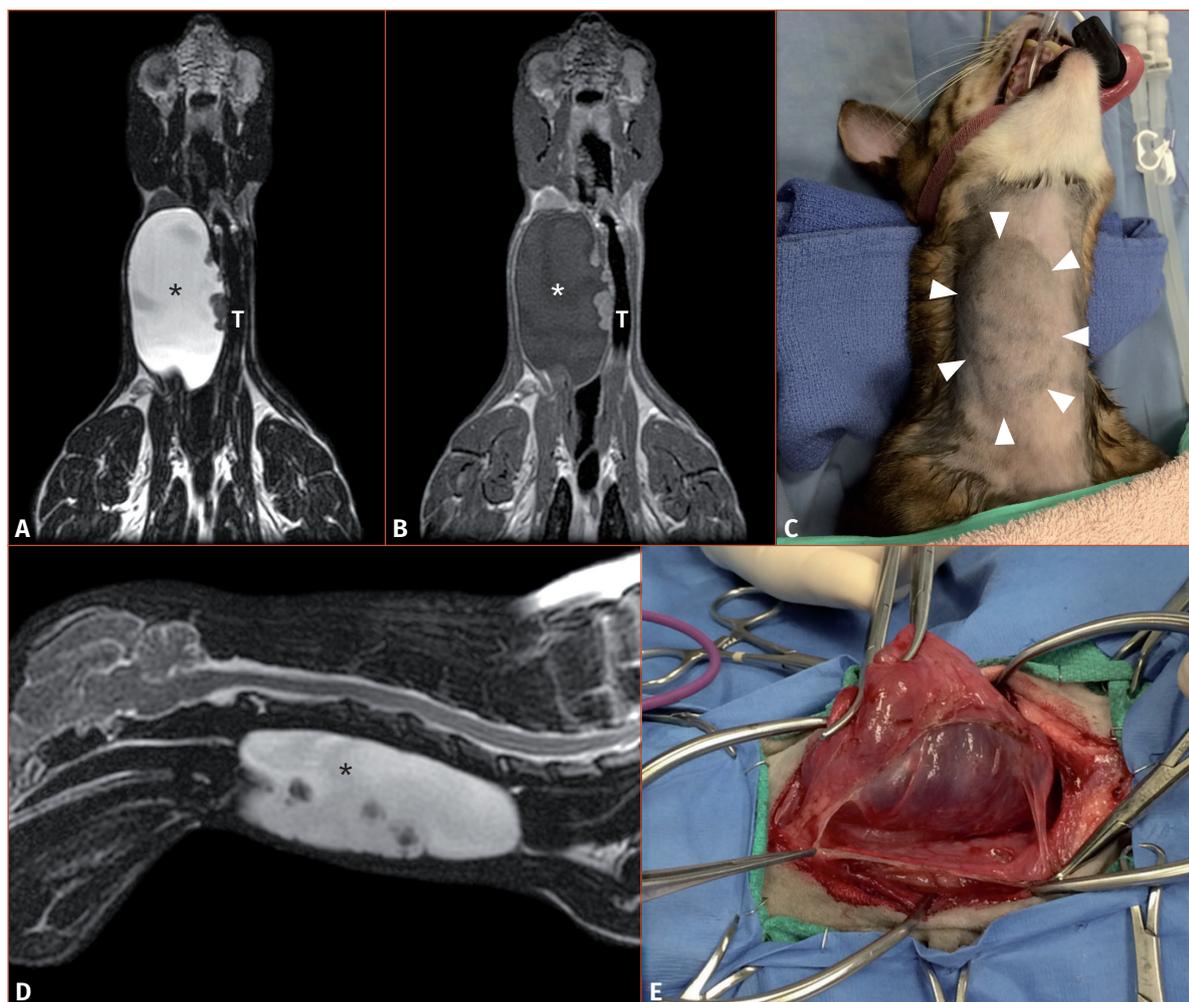


FIGURA 9.15. Cistoadenoma tireoidiano em um gato eutireóideo. Gato da raça Savannah, macho, castrado, de 10 anos de idade, com concentrações séricas normais de hormônios tireoidianos. (A, B, D) Imagens de RM. Em plano dorsal, ponderadas em T2 (A), em plano dorsal, ponderadas em T1 pós-contraste (B) e em plano sagital ponderada em T2, revelando uma grande massa, predominantemente cística que obliterou o lobo direito da tireoide, com porção central homogênea e marcadamente hiperintensa nas imagens ponderadas em T2 e hipointensa nas imagens ponderadas em T1 sem contraste, típicas de um cisto (*asterisco*). Imagens dorsais documentam o deslocamento da traqueia (T) para a esquerda da linha média. Todas as séries de ressonância magnética também revelam o espessamento nodular irregular da parede do cisto, que é minimamente mais intenso que a musculatura cervical adjacente nas imagens ponderadas em T2 e que tem realce uniforme pós-contraste. (C) Imagem pré-cirúrgica do gato mostrando a imensa massa clinicamente aparente. (E) Imagem transcirúrgica do paciente evidenciando a grande massa cística em processo de ressecção.

Hipotireoidismo congênito

Embora relativamente raro, o hipotireoidismo primário congênito é a segunda forma mais comum de hipotireoidismo em gatos.^{73,74,77,78} Resulta de um defeito genético na produção do hormônio tireoidiano (disormonogênese) ou um defeito no desenvolvimento glandular (dismorfogênese) que resulta em hipoplasia ou aplasia da tireoide.^{73,74,77,78} As concentrações cronicamente baixas do hormônio tireoidiano circulante em gatos com hipotireoidismo congênito levam a aumentos persistentes na secreção de TSH hipofisário. Em resposta a essas concentrações cronicamente elevadas de TSH circulantes, os gatos com disormonogênese tireoidiana desenvolvem hiperplasia tireoidiana difusa, com aumento de ambos os lobos tireoidianos; essa forma de hipotireoidismo, portanto, também pode ser chamada de “hipotireoidismo congênito

bociogênico”. Em gatos com hipoplasia ou aplasia da tireoide (por dismorfogênese), a elevação persistente nas concentrações circulantes de TSH não é capaz de induzir o aumento da tireoide (uma vez que não há tecido tireoidiano ou este está presente de maneira inadequada), assim essa forma de hipotireoidismo também pode ser referida como “hipotireoidismo congênito não bociogênico”.

Independentemente da fisiopatologia subjacente, o hipotireoidismo congênito é geralmente acompanhado por achados característicos de exame físico (p.ex., nanismo, erupção dentária tardia), bem como características clínico-patológicas e radiológicas, sendo finalmente confirmado por testes de função tireoidiana.^{73,74,78} Imagens da tireoide podem desempenhar um papel importante na diferenciação entre hipotireoidismo secundário à disormonogênese vs. dismorfogênese.⁷⁸⁻⁸¹

a separação dos músculos esternoióideos na linha média (Fig. 11.6).

Se os lobos da tireoide não forem observados imediatamente, a área peritraqeal poderá ser explorada por meio da dissecação tecidual. Os músculos esternotireóideos, que se encontram lateral e dorsalmente aos músculos esternoióideos,



FIGURA 11.3. A incisão cutânea na linha média ventral expõe o músculo esfíncter superficial do pescoço (esp) subjacente em um gato. Observe as fibras musculares orientadas de forma aleatória.

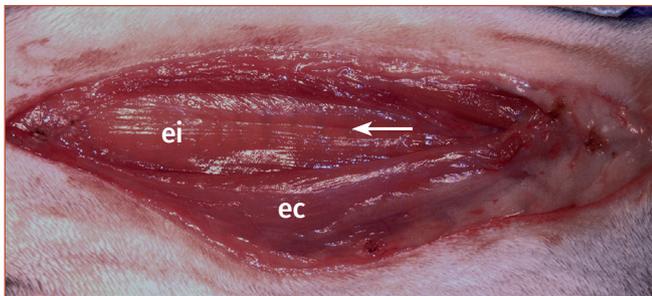


FIGURA 11.4. A incisão da linha média do músculo esfíncter cervical superficial de um gato expõe os músculos esternoióideos (ei) e os músculos esternocéfálicos (ec) orientados obliquamente. A seta indica a rafe entre as proeminências do músculo esternoióideo.

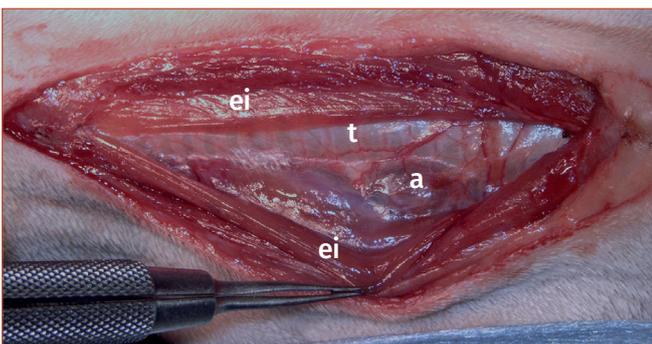


FIGURA 11.5. A retração lateral do músculo esternoióideo direito (ei) revela a traquéia (t) e a glândula tireoide direita adenomatosa (a) aumentada em um gato.

podem ser retraídos lateralmente para melhorar a visualização da área peritraqeal. Os dois lobos tireoidianos normais estarão localizados lateralmente à face caudal da laringe, geralmente em contato com a face medial do músculo esternotireóideo (Fig. 11.7).

As estruturas internas da bainha carotídea (artéria carótida, tronco vagossimpático e veia jugular interna) estão presentes na porção mais dorsal dos sulcos peritraqeais. O nervo laríngeo recorrente direito geralmente segue na fáscia peritraqeal lateral à traquéia e dorsomedial ao músculo esternotireóideo. O ramo esquerdo do mesmo nervo se estende entre a face dorsolateral da traquéia e a face ventral do esôfago. Nos gatos eles são delgados e filiformes (aproximadamente 0,2 mm de diâmetro). Embora os tumores tireoidianos aumentados se afastem das estruturas da bainha carotídea pelos efeitos gravitacionais, os nervos laríngeos recorrentes costumam ser deslocados juntos da glândula tireoide, portanto, deve-se prestar atenção especial à sua localização (Fig. 11.8).



FIGURA 11.6. Glândulas tireoides adenomatosas bilaterais abrangendo a traquéia (t) de um gato. Observe que a glândula tireoide esquerda (a) é ligeiramente maior do que a glândula tireoide direita (a').

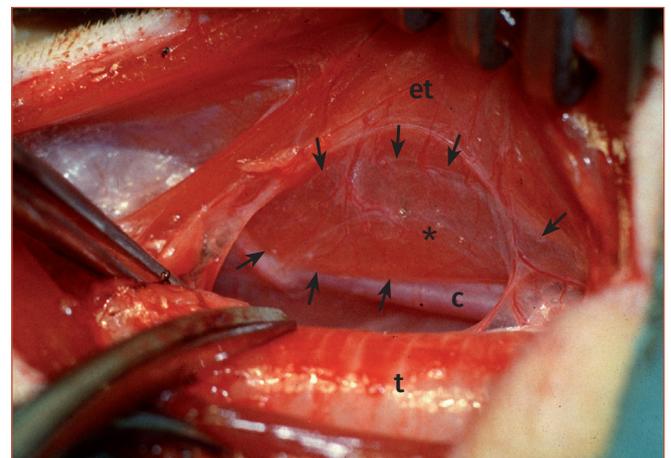


FIGURA 11.7. As setas pretas contornam a glândula tireoide felina esquerda normal (*). A glândula tireoide normal é vista ventralmente à bainha carotídea (c) e aderida ao músculo esternotireóideo (et) esquerdo. Observe que a glândula tireoide normal é dorsal e lateral à traquéia (t).



FIGURA 12.9. Contagem da radiação nas regiões cervical e lateral do membro pélvico (meio da coxa) de gatos com hipertireoidismo 24 horas após a administração da dose inicial de radioiodo, a fim de determinar o percentual de captação de ^{131}I pela tireoide (ou seja, avaliar a fração da dose de ^{131}I administrada que se acumulou no tecido tireoidiano). (A-D) A probe GM do detector de radiação (contador Geiger) é posicionada diretamente sobre a pele do local que captou a radiação de forma mais intensa (“mais quente”), segundo observado na cintilografia. (E, F) Em seguida, a probe GM (contador Geiger) é reposicionada sobre a pele, na região lateral do membro pélvico (meio da coxa). Com base nessas leituras, a captação de ^{131}I pela tireoide é calculada usando a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Contagem de radiação da tireoide} - \text{contagem da radiação da coxa}}{\text{Contagem administrada (calculada pela multiplicação da contagem da dose padrão de calibração por um fator aproximado de } -4)}$$

Por exemplo: uma dose de ^{131}I de 1,5 mCi foi administrada em um paciente hipertireóideo no momento da admissão. Simultaneamente, foi preparado o frasco contendo a dose padrão de calibração, na quantidade de 0,4 mCi (400 μCi). Depois de 24 horas da primeira aplicação, mensuramos a radiação do pescoço, da coxa e do frasco da dose padrão de calibração, e essas foram inseridas na seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Contagem de radiação da tireoide (345K cpm)} - \text{Contagem de radiação na coxa (25k cpm)}}{\text{Contagem administrada (1.125K cpm) [calculada a partir do valor de radiação detectado no frasco com a dose padrão de calibração 24 horas após a administração (300K cpm) multiplicado pelo fator 3,75 (1,5 mCi dividido por 0,4 mCi)}}$$

Resultando em:

$$\frac{320\text{K}}{1.125\text{K}} = 28,4\%$$

TABELA 15.2. Características clínicas do hipotireoidismo congênito em 23 gatos filhotes e jovens.

Características clínicas	Nº de gatos (%)
Sinais clínicos/achados do exame físico	
Nanismo desproporcional	22 (96%) ^{§Δ}
Cabeça grande	20 (87%)
Embotamento mental/letárgico	20 (87%) ^{§Δ}
Constipação	17 (74%) ^{§Δ}
Distensão abdominal	14 (61%)
Retenção prolongada de dentes decíduos	12 (52%) [§]
Retenção do pelo primário	9 (39%)
Alterações da marcha/fraqueza	7 (30%) [§]
Bradycardia	5 (22%)
Hipotermia	4 (17%)
Macroglossia	2 (9%)
Apetite reduzido	1 (4%)
Achados laboratoriais	
Anemia leve	7/19 (37%) [§]
Hipercolesterolemia	4/16 (25%) [§]
Azotemia	2/18 (11%)
Radiografia e imagem da tireoide	
Atraso no fechamento dos centros de ossificação Disgenesia epifisária	15/21(71%)
Aumento simétrico bilateral com aumento da captação de radionúclídeo	11/11 (100%)

Dados publicados já disponíveis^{8,10,14-16,18-21,23-26} e 7 casos não publicados.⁴²

Também relatado em: ¥ colônia de gatos japoneses,¹¹ § família de gatos abissínios,¹² e Δ colônia de gatos DSH.¹⁷

Nem todos os filhotes com hipotireoidismo apresentam os sinais clássicos de nanismo desproporcional. Dos meus sete casos não relatados,⁴² dois desses filhotes com hipotireoidismo e que apresentavam a forma bociogênica eram da mesma ninhada. Dentre esses irmãos de ninhada, um mostrou sinais de nanismo desproporcional, enquanto o outro filhote tinha tamanho e conformação normais. Ambos apresentaram altas concentrações séricas de TSH, bem como bócio bilateral e simétrico confirmado pela cintilografia da tireoide. No filhote anão, no entanto, as concentrações séricas de T_4 eram indetectáveis, enquanto a concentração de T_4 no gato assintomático era mantida na faixa de baixa normalidade. Nos bebês hipotireóides com bócio disormonogênico, a apresentação clínica depende da gravidade ou da capacidade de bloqueio da secreção dos hormônios tireoidianos, de modo que aqueles levemente afetados são relativamente assintomáticos.^{54,55} Muito provavelmente, o gato

filhote de aparência normal tinha apenas um bloqueio parcial da produção de hormônios tireoidianos, enquanto seu irmão anão teve um defeito mais completo.

Achados radiológicos em gatos com hipotireoidismo congênito

No útero e durante os primeiros meses de vida, o hormônio tireoidiano é importante para o desenvolvimento normal do sistema esquelético. Nas radiografias, anormalidades esqueléticas, como atraso na maturação e disgenesia epifisária, são a marca do hipotireoidismo congênito (Fig. 15.3).

O atraso no fechamento dos centros de ossificação dos ossos longos e vértebras é comum em filhotes com hipotireoidismo congênito. Os corpos vertebrais são frequentemente encurtados e apresentam deformidades em bordas ventrais que sugerem a falta de crescimento ósseo normal.



FIGURA 15.1. Comparação de dois filhotes com hipotireoidismo congênito (à esquerda em ambos os painéis) com seu irmão de ninhada de tamanho normal (à direita). Observe o nanismo desproporcional (com cabeça grande e membros curtos) nos dois filhotes hipotireóides.

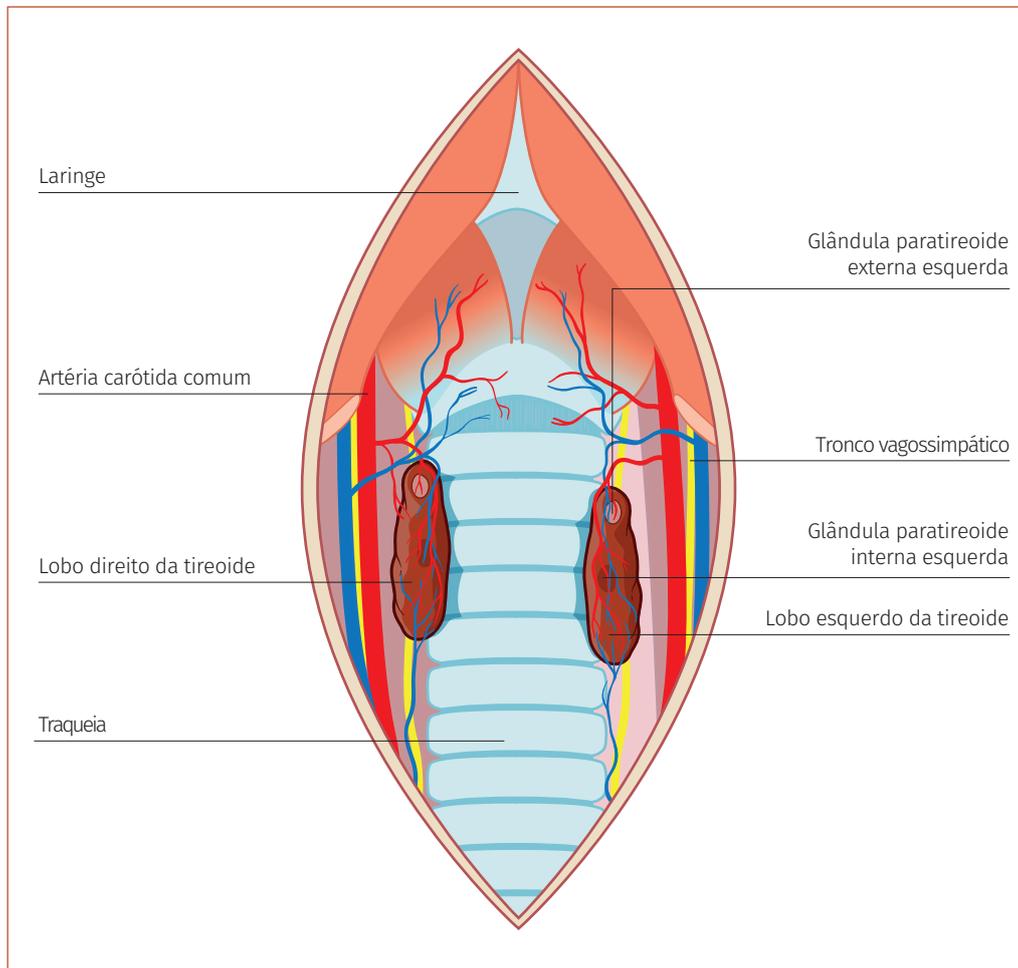


FIGURA 17.1. Representação diagramática das glândulas paratireoides em um gato.

Assim como ocorre com a tireoide, tecidos paratireoidianos ectópicos podem ser encontrados. As glândulas acessórias geralmente são identificadas adjacentes à traqueia. As paratireoides são estruturalmente distintas da tireoide; diferentemente dos característicos folículos tireoidianos repletos de coloides, as paratireoides consistem em cordões ou ninhos de células localizadas ao redor de capilares.

Efeitos do PTH

Os principais efeitos do PTH (Fig. 17.3) são:

- Aumentar a taxa de mobilização de Ca nos ossos, elevando a atividade dos osteoclastos nas superfícies ósseas.
- Aumentar a recaptação tubular renal de Ca, limitando a calciúrese. Esta ação ocorre diretamente nos túbulos contorcidos distais e indiretamente nas alças ascendentes do néfron, onde ocorre a troca de Ca e sódio.
- Aumentar a taxa de excreção de fosfato pelos rins.
- Estimular a mobilização óssea de magnésio e sua reabsorção pelos túbulos renais. Em conjunto com o 1,25-dihidroxicolecalciferol, o PTH permeia a captação de magnésio através da parede intestinal.



FIGURA 17.2. Espécime patológico macroscópico revelando a dissecção da região cervical ventral de um gato com uma glândula paratireoide aumentada (cortesia de Fernando Constantino-Casas).

- Acelerar a formação do metabólito ativo da vitamina D nos rins, induzindo a síntese e a ativação da 1-alfa-hidroxilase na mitocôndria das células epiteliais renais dos túbulos contorcidos proximais.

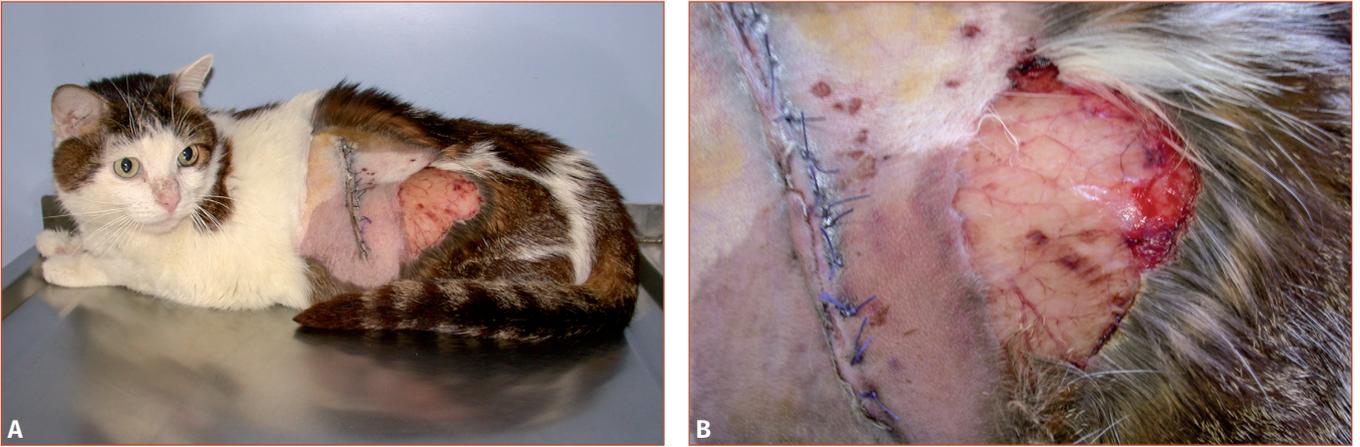


FIGURA 18.2. Uma gata mestiça de pelo curto, de 11 anos, fêmea, castrada, com hipercortisolismo hipófise-dependente. (A) Rompimento cutâneo espontâneo. (B) Imagem com ênfase da sutura de uma lesão de pele previamente rompida e de uma nova lesão.

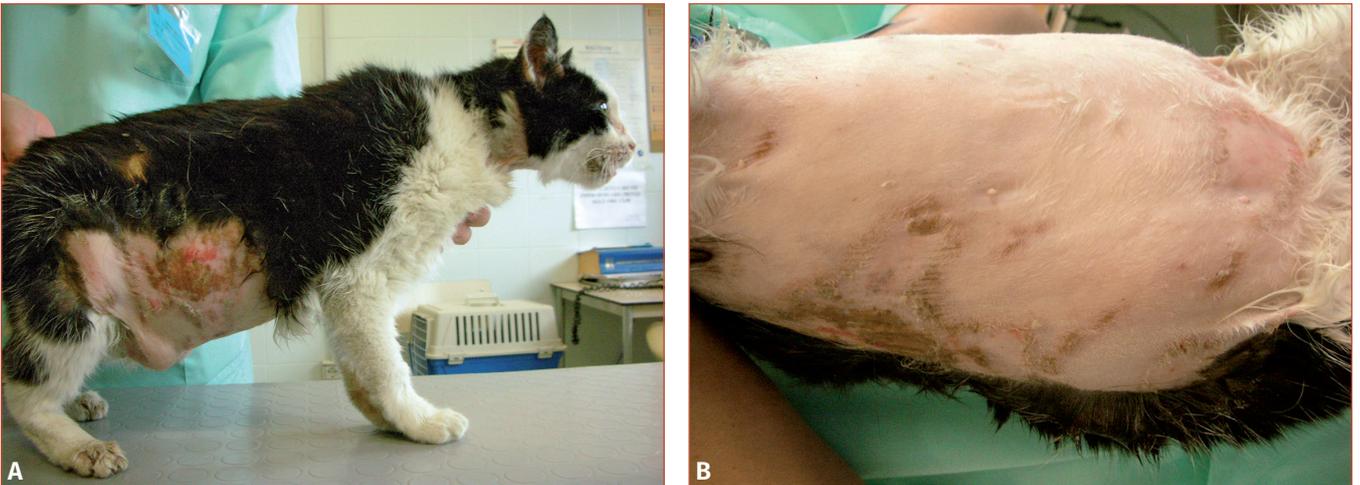


FIGURA 18.3. Uma gata mestiça de pelo curto, de 13 anos, fêmea, castrada, com hipercortisolismo hipófise-dependente com aumento de volume abdominal, alopecia e fragilidade cutânea. Cortesia do Dr. Federico Fracassi.

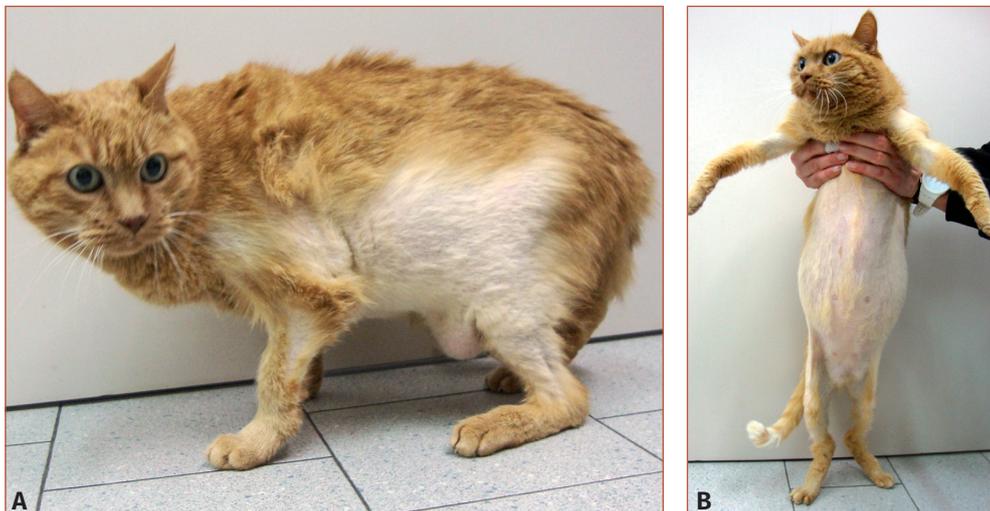


FIGURA 18.4. Uma gata mestiça de pelo curto, de 12 anos, fêmea, castrada, com hipercortisolismo hipófise-dependente e *diabetes mellitus*. Posição plantígrada e alopecia com extensão abdominal são observadas. Cortesia do Dr. Federico Fracassi.

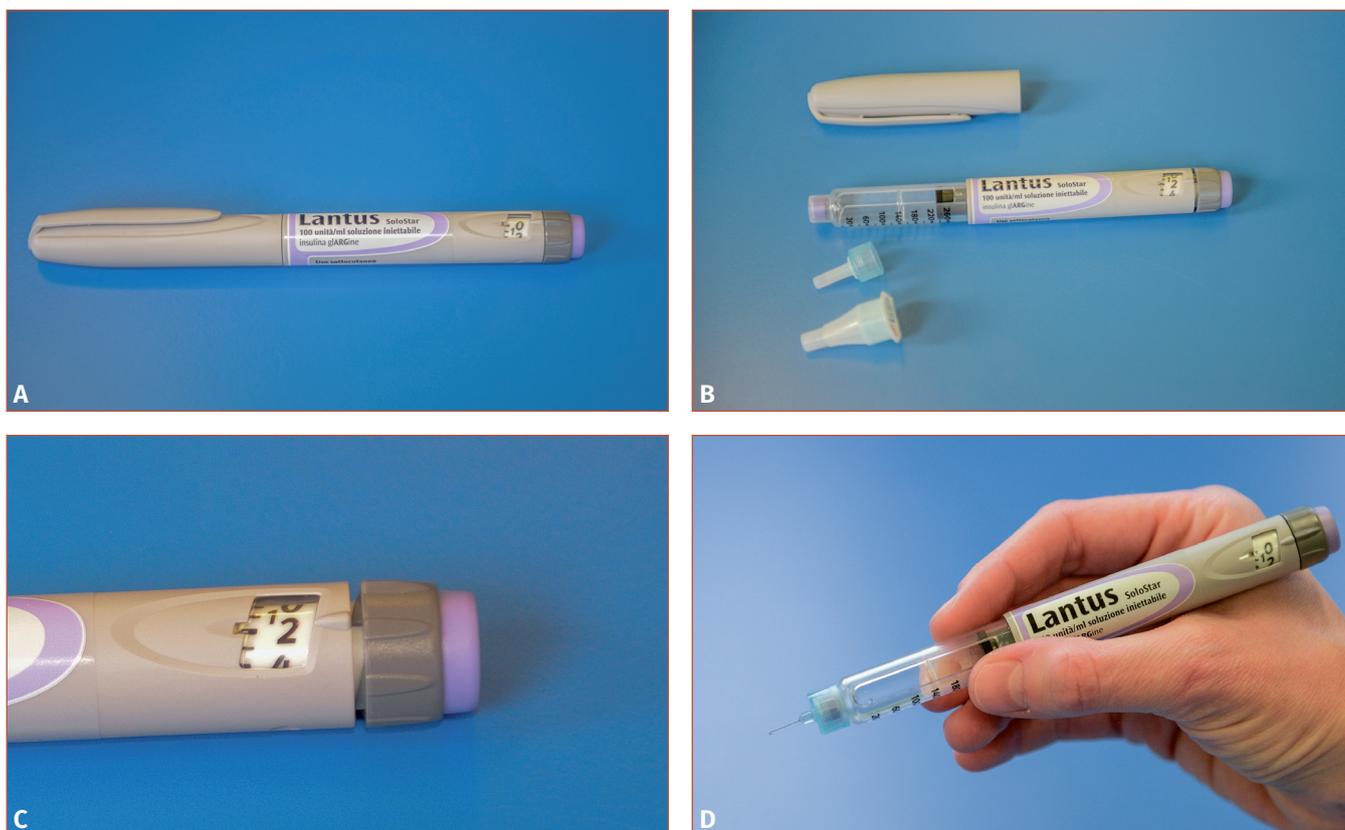


FIGURA 24.5. Caneta dosadora de insulina Lantus SoloStar® carregada. (A) Caneta tampada. (B) Caneta sem a tampa e a agulha. (C) Destaque para o seletor de dose e para o botão injetor roxo na extremidade da caneta. (D) Ponta da caneta com agulha acoplada.



FIGURA 24.6. A caneta de insulina pediátrica JuniorSTAR® permite definir doses de 1 a 30 U, de 0,5 em 0,5 U.



FIGURA 24.7. Aplicação de insulina com a caneta dosadora de insulina Lantus SoloStar®.

PONTOS-CHAVE

- Uma vez estabelecido o diagnóstico de *diabetes mellitus*, o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível.
- A administração de insulina é a base do regime de tratamento em gatos com *diabetes mellitus*.
- A insulina glargina, PZI e detemir injetadas BID perfazem a primeira escolha para o tratamento do *diabetes mellitus* felino.
- Canetas dosadoras de insulina podem ser úteis no tratamento do *diabetes mellitus* felino.