

**UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**Stephanie Frey Lima**

**Avaliação da frequência de efeitos adversos e hiperlipidemia  
secundários à corticoideterapia crônica**

**São Paulo**

**2012**

**Stephanie Frey Lima**

**Avaliação da frequência de efeitos adversos e hiperlipidemia  
secundários à corticoideterapia crônica**

“Monografia apresentada para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária a Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro, sob a orientação da Prof. Dra. Viviani De Marco”.

**São Paulo**

**2012**

**Avaliação da frequência de efeitos adversos e hiperlipidemia  
secundários à corticoideterapia crônica**

**Stephanie Frey Lima**

Monografia apresentada para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária a Faculdade de Medicina veterinária da Universidade de Santo Amaro.

Data de aprovação / /

**Banca examinadora**

Viviani  
De

Marco

Doutora em Endocrinologia veterinária

Universidade de Santo Amaro

---

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar eu gostaria de agradecer a minha mãe, principalmente pelo seu amor incondicional e sua dedicação infinita como mãe e amiga, sem ela esta conquista não seria possível. Ao meu pai, por sempre me incentivar a ser uma profissional exemplar. À minha irmã, Julie Frey Lima, pela paciência durante os meus dias de estresse. Aos meus avós, Lula, Eric e Regina, pela torcida e palavras de carinho. Agradeço imensamente a minha professora e orientadora Viviani De Marco, não somente por ser um exemplo de Médica Veterinária para mim, mas principalmente pela confiança, paciência e auxílio durante a realização deste projeto. Meu agradecimento aos Médicos Veterinários Mauricio Z. Flocke, Fábio Novelli e principalmente à Mariana Pereira, pela colaboração durante a realização deste trabalho. Agradeço de todo o meu coração as minhas maiores companheiras dos últimos cinco anos, Marcela F. G. Neto e Mayara R. Galetti, por serem amigas tão especiais, dedicadas, amorosas, fiéis e por fazerem todas as minhas manhãs mais alegres.

## RESUMO

Os glicocorticoides (GC) são amplamente empregados na medicina veterinária em diversas doenças, essencialmente nas dermatopatias alérgicas, porém seu uso prolongado pode causar diversas alterações clínicas e laboratoriais típicas do hipercortisolismo, que devem ser devidamente monitoradas. Quanto mais potente o GC e quanto maior a dose utilizada, mais efeitos colaterais são esperados. Este estudo teve como objetivo avaliar a frequência de alterações clínicas e laboratoriais observadas aos 15 (T15) e 30 (T30) dias após início da terapia com prednisona e com deflazacort em dois protocolos distintos. O protocolo com prednisona (Grupo 1) consistiu de 0,5 mg/kg/SID durante sete dias, depois em dias alternados durante mais 7 dias e depois duas vezes por semana até completar 30 dias de tratamento. O protocolo com deflazacort (Grupo 2) consistiu de 0,2 mg/kg duas vezes por semana durante 30 dias. Alterações características de hipercortisolismo foram observadas de forma similar em ambos os grupos, como polifagia, poliúria, polidipsia, ganho de peso, elevação de ALT, FA, triglicérides, colesterol e glicemia tanto em T15 quanto em T30. A hiperlipidemia e a hiperfosfatemia foram os achados mais frequentes em ambos os protocolos, porém de forma mais intensa nos cães tratados com o deflazacort. Ao contrário do que se relata em trabalhos humanos, o deflazacort causou mais alterações metabólicas em comparação à prednisona. Já as alterações clínicas e laboratoriais causadas pela prednisona foram sofrendo redução conforme o intervalo entre as administrações foi sendo espaçado. Em conclusão, ambos os fármacos nos protocolos propostos podem, potencialmente, causar efeitos adversos e, por este motivo, a terapia deve ser monitorada tanto clínica e laboratorialmente, já a partir dos 15 dias de tratamento.

**Palavras chave:** prednisona, deflazacort, hiperlipidemia, hipercortisolismo, efeitos colaterais.

## ABSTRACT

Glucocorticoids (GC) are widely used in veterinary medicine for various diseases, essentially allergic skin diseases, but prolonged use can cause several clinical and laboratory alterations typical of hypercortisolism, which must be properly monitored. The more potent the GC and the higher the dose used, more side effects are expected. This study aimed the evaluation of the frequency of clinical and laboratory alterations observed at 15 (T15) and 30 (T30) days after the initiation of therapy with Prednisone and deflazacort in two separate protocols. The protocol with Prednisone (Group 1) consisted of 0.5 mg / kg / q 24 hrs for seven days, then on alternate days for a further 7 days and then twice per week until complete 30 days of treatment. The protocol with deflazacort (Group 2) consisted of 0.2 mg / kg twice a week for 30 days. Alterations features of hypercortisolism were observed similarly in both groups, such as polyphagia, polyuria, polydipsia, weight gain, elevated hematocrit, platelets, ALT, alkaline phosphatase, triglycerides, cholesterol and glucose levels in both T15 and in T30. The most frequent laboratory abnormalities were hyperlipidemia and hyperphosphatasemia, especially in the group treated with deflazacort. Unlike human studies, deflazacort caused more alterations compared to prednisone. The adverse effects caused by Prednisone reduced as the interval between the administrations were being spaced. In conclusion, both drugs in the proposed protocols can potentially cause adverse effects and, therefore, the therapy should be monitored both clinical and laboratory, since 15 days of treatment.

**Keywords:** prednisone, deflazacort, hyperlipidemia, hypercortisolism, side effects.

**LISTA DE ILUSTRAÇÕES:**

- Figura 1- Comparação dos valores médios das concentrações séricas de ALT em U/L entre os grupos 1 (prednisona) e 2 (deflazacort) em T0, T15 e T30.....25
- Figura 2 – Comparação dos valores médios das concentrações séricas de fosfatase alcalina (FA) em U/L entre os grupos 1 (prednisona) e 2 (deflazacort) em T0, T15 e T30.....26
- Figura 3 - Comparação dos valores médios das concentrações séricas de Colesterol em mg/dL entre os grupos 1 (prednisona) e 2 (deflazacort) em T0, T15 e T30.....26
- Figura 4 - Comparação dos valores médios das concentrações séricas de Triglicérides em mg/dL entre os grupos 1 (prednisona) e 2 (deflazacort) em T0, T15 e T30.....26
- Figura 5 - Comparação dos valores médios das concentrações séricas de Glicose em mg/dL entre os grupos 1 (prednisona) e 2 (deflazacort) em T0, T15 e T30.....27
- Figura 6 – Número de animais que apresentaram alterações clínicas no grupo 1 (prednisona).....27
- Figura 7 – Número de animais que apresentaram alterações clínicas no grupo 2.....27

**LISTA DE TABELAS:**

Tabela 1 - Comparação da atividade biológica dos principais agentes corticosteroides.....	14
Tabela 2 - Concentração sérica de ALT e FA dos seis animais (denominados de P1 a P6) do grupo 1 antes (T0), 15 (T15) e 30 (T30) dias após o início da terapia com prednisona (SP/2011-2012).....	21
Tabela 3 - Concentração sérica de triglicérides e colesterol dos seis animais (denominados de P1 a P6) do grupo 1 antes (T0), 15 (T15) e 30 (T30) após o início da terapia com prednisona (SP/2011-2012).....	21
Tabela 4 - Concentração sérica de ALT e FA dos seis animais (denominados de D1 a D6) do grupo 2, antes (T0), 15 (T15) e 30 (T30) após o início da terapia com deflazacort (SP/2011-2012).....	23
Tabela 5 - Concentração sérica de triglicérides e colesterol dos seis animais (denominados de D1 a D6) do grupo 2, antes (T0), 15 (T15) e 30 (T30) após o início da terapia com deflazacort (SP/2011-2012).....	24
Tabela 6 - Frequência (%) de alterações clínicas observadas nos grupos 1, tratado com prednisona e no grupo 2, tratados com deflazacort, 15 e 30 dias (T15 e T30) após o início da terapia. (SP/2011-2012) .....	25
Tabela 7 - Frequência (%) de alterações laboratoriais observadas nos grupos 1, tratado com prednisona e no grupo 2, tratados com deflazacort, 15 e 30 dias (T15 e T30) após o início da terapia. (SP/2011-2012) .....	25

**LISTA DE ABREVIATURAS**

GC – Glicocorticoide

FA – Fosfatase Alcalina

ALT - Alanino aminotransferase

DFZ – deflazacort

TG – Triglicérides

Col – Colesterol

PU – Poliúria

PD – Polidipsia

PF – Polifagia

## SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS.....	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSSÃO.....	28
6. CONCLUSÃO.....	32
7. REFERÊNCIAS.....	33

ANEXOS

## 1. INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides (GCs) são assim chamados devido à sua influência sobre o metabolismo de glicose. O mecanismo de ação dos glicocorticoides (GCs) ocorre através da interação com a superfamília de receptores nucleares. Esses agentes são capazes de atravessar a membrana celular graças à sua solubilidade e se ligam às proteínas receptoras, localizadas no interior do núcleo, modificando desta forma a sua expressão gênica. Esses receptores são encontrados em todos os tecidos e, por este motivo, as alterações clínicas observadas em pacientes submetidos cronicamente a elevadas concentrações de cortisol sanguíneo é bastante diversificada, causando prejuízos à saúde do animal (FERRARIS, *et al*, 2007).

Alterações na estrutura dos GCs sintéticos garantiram o desenvolvimento de compostos com grande atividade glicocorticoide que, por sua vez, se correlaciona com sua atividade antiinflamatória, e baixa atividade mineralocorticoide, reduzindo o efeito de retenção de sódio e hipertensão e hipocalcemia (FELDMAN, 2004). Dessa forma, essa classe de drogas é amplamente utilizada em medicina veterinária como antiinflamatório, antialérgico, antipruriginoso e imunossupressor, dependendo da dose empregada. Dentre os glicocorticoides mais prescritos, destacam-se a prednisona e a prednisolona, principalmente nas terapias crônicas.

Cães submetidos à terapia crônica com prednisona podem apresentar diversas alterações clínicas e laboratoriais típicas do hipercortisolismo, tais como poliúria, polidipsia, polifagia, obesidade abdominal, hiperlipidemia, hiperglicemia, elevação das enzimas hepáticas, trombocitose, diminuição da densidade urinária e infecção urinária (COUTO, NELSON, 2006). Tais efeitos adversos são mais evidentes em protocolos com doses imunossupressoras (2-4 mg/kg/BID), mas também podem ocorrer em protocolos com doses antiinflamatórias (0,5 – 1 mg/kg/SID) ou mesmo em pulsoterapia (0,5 mg/kg a cada 72 horas). No entanto, a manifestação de efeitos colaterais e o momento em que eles surgem podem variar bastante entre os indivíduos, sendo na maioria das vezes imprevisível os efeitos adversos com protocolos em baixas ou altas doses de corticoides. Há relatos na literatura de ocorrência de Diabetes mellitus transitória, pancreatite e hepatite em cães submetidos a um curto intervalo de tempo ao corticóide

exógeno (CUTLER, YANOVSKY, 1994).

A hiperlipidemia é caracterizada pelo aumento da concentração de triglicérides e/ou colesterol no sangue, sendo frequentemente identificada em animais submetidos a níveis excessivos de cortisol, tanto endógeno, como no hiperadrenocorticismo (HAC) espontâneo, como exógeno, como na corticoideterapia crônica ou HAC iatrogênico. A hiperlipidemia pós-prandial é fisiológica e transitória, tendo resolução em 7 a 12 horas após uma refeição. Já a hiperlipidemia persistente após jejum de 12 horas é indicativa de um distúrbio do metabolismo lipídico, resultante de síntese acelerada ou degradação reduzida das lipoproteínas responsáveis pelo transporte de colesterol e triglicérides no sangue, podendo nesta ocasião ser utilizado o termo dislipidemia (COUTO, NELSON, 2006; FELDMAN, 2004; GODOY-MATOS, 2005).

Como regra geral, as dislipidemias devem ser suspeitadas quando as concentrações séricas de colesterol e de triglicérides em cães adultos excederem, respectivamente, 270 mg/dL e 100 mg/dL, após jejum alimentar de 12 horas. A hipertrigliceridemia pode ser identificada, macroscopicamente, através do achado de lipemia, representada por plasma ou soro de aspecto leitoso em amostra de sangue (COUTO, NELSON, 2006; MARTINEZ, 2003).

O mecanismo da hiperlipidemia associada ao hipercortisolismo se deve à lipólise mais acentuada da gordura visceral, devido ao aumento da atividade da enzima lipase-hormônio sensível, com conseqüente aumento da síntese de ácidos graxos, maior liberação das lipoproteínas no fígado, lipogênese e esteatose hepática (FELDMAN, 2004). Além disso, ocorre a inibição da enzima lipoproteína-lipase, havendo prejuízos na remoção dos triglicérides plasmáticos e observa-se baixa regulação de receptores de LDL com conseqüente diminuição da captação hepática do LDL plasmático e excreção biliar de colesterol reduzida (CUTLER, YANOVSKY, 1994). Como resultado, ocorre elevação dos níveis séricos de triglicérides e colesterol que são transportados no plasma através de três lipoproteínas VLDL, LDL e HDL.

Outra alteração laboratorial comumente observada em pacientes submetidos cronicamente a níveis excessivos de glicocorticóides é a hiperglicemia, secundária aos efeitos deletérios dos glicocorticóides sobre o metabolismo da glicose, como o aumento da gliconeogênese hepática, glicogenólise, menor utilização periférica de glicose e

antagonismo à ação da insulina (COUTO, NELSON, 2006).

Além da hiperlipidemia e hiperglicemia, podem ser observadas outras alterações laboratoriais, tais como: leucograma de estresse (leucocitose por neutrofilia sem desvio à esquerda, linfopenia, eosinopenia e monocitose), trombocitose, isostenúria ou hipostenúria, proteinúria, infecção urinária, elevação sérica de ALT (alanino aminotransferase) e FA (Fosfatase alcalina) (COUTO, NELSON, 2006).

Tais complicações associadas ao hipercortisolismo bem como a intensidade em que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é suprimido, são potência e dose-dependentes e, geralmente, apresentam-se de forma mais grave nos animais submetidos à terapia crônica com glicocorticóides exógenos, como prednisona triancinolona, dexametasona e betametasona. Isso porque, os esteroides sintéticos são mais potentes que o cortisol endógeno, conforme demonstra o quadro abaixo: (SILVA P., 2002).

Tabela 1 - Comparação da atividade biológica dos principais agentes corticosteroides.

<b>Ação curta (atividade biológica &lt; 12h)</b>	Potência equivalente (mg)	Potência Glicocorticoide	Potência Mineralocorticoide	Indicado para administração intermitente
Cortisona	25	0,8	++	Não
Hidrocortisona	20	1	++	Não
<b>Ação intermediária (atividade biológica 12-36 h)</b>				
PREDNISONA	5	3,5	+	Sim
Prednisolona	5	4	+	Sim
Metilprednisolona	4	5	-	Sim
Triancinolona	4	5	-	Não
<b>Ação prolongada (atividade biológica &gt; 48h)</b>				
Dexametasona	2	10	-	Não
Parametasona	0,75	30	-	Não
Betametasona	0,6	25	-	Não
Cortivazol	0,435	50	-	Não

Fonte: JERICÓ MM, ANDRADE SF, 2008

As administrações prolongadas ou abusivas de corticoides levam à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, podendo resultar em atrofia adrenal. Essa supressão é dose-dependente, pois o cortisol suprime o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por aproximadamente 12-24 horas, a prednisona por 12-36 horas e a dexametasona tem efeito supressor de aproximadamente 32 horas (aplicação de 0,1 mg/kg por via endovenosa) (SPINOSA, *et al*, 2006).

O deflazacort (DFZ) é um glicocorticoide sintético, derivado da oxazolina prednisolona, com poucos efeitos colaterais segundo a literatura humana. O DFZ foi comercializado pela primeira vez na década de 1980. Desde então, seu uso clínico foi

licenciada por várias agências de medicina de controle na Europa (Reino Unido, França, Alemanha, Itália, etc), América Latina e Ásia, mas ainda não foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration EUA*). Desde o início de 1990, o DFZ tem sido utilizado mais frequentemente como uma droga alternativa para várias doenças (FERRARIS, *et al*, 2007; GONZALEZ-PEREZ, *et al*, 2007). Trabalhos avaliando os efeitos adversos e metabólicos do uso crônico de DFZ sugerem que o ganho de peso, a perda de massa óssea, a dislipidemia e a resistência insulínica foram menos frequentes em comparação a outros glicocorticoides de potência similar e no mesmo período de tempo, como a metilprednisolona e prednisona (FERRARIS, *et al*; 2007). Apesar disso, a experiência global com DFZ na medicina humana é limitada e, na medicina veterinária, não há relatos de trabalhos clínicos com esta droga.

Sabendo-se que os glicocorticóides são amplamente empregados na medicina veterinária, especialmente nas afecções dermatológicas, e que potencialmente podem causar diversos efeitos colaterais, é de extrema importância que a terapia seja devidamente monitorada com avaliação clínica periódica e realização de exames laboratoriais. Como a presença e a intensidade de tais sintomas variam de acordo com o tipo e dose do glicocorticoide empregado e com o tempo de tratamento, também é importante tentarmos identificar os tipos de protocolos e a partir de quanto tempo de terapia os GC podem conferir maior prejuízo à saúde do animal ou não.

## 2. OBJETIVOS

Dessa forma, os objetivos deste trabalho foram:

- Avaliar a frequência de efeitos colaterais provocados pela prednisona em protocolo com dose antiinflamatória e pelo deflazacort em protocolo de pulsoterapia, aos 15 (T15) e 30 (T30) dias de tratamento de dermatite alérgica canina, no que diz respeito às alterações clínicas, como poliúria, polidipsia, polifagia, ganho de peso; e alterações laboratoriais, como hiperlipidemia (elevação de triglicérides e colesterol), hiperglicemia e aumento de ALT e FA.
- Comparar a frequência de efeitos colaterais, clínicos e laboratoriais, entre o grupo tratado com prednisona e o grupo tratado com deflazacort nos dois tempos (T15 e T30).

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Nossa casuística foi composta de 12 animais da espécie canina, sem predisposição etária, sexual ou racial, provenientes da rotina clínica do Hospital Veterinário da Universidade de Santo Amaro (UNISA). Os critérios de inclusão e exclusão foram, respectivamente:

- Critério de inclusão: cães com dermatopatias alérgicas que necessitassem de terapia com glicocorticóides em dose antiinflamatória e antipruriginosa (0,5 mg/kg/SID), por um período mínimo de 30 dias, notadamente a dermatite atópica;
- Critérios de exclusão: animais com endocrinopatias, tais como Diabetes mellitus, hiperadrenocorticismo ou hipotireoidismo; animais com dislipidemia previamente ao início da corticoideterapia; animais em tratamento com glicocorticóides sistêmicos ou tópicos nos últimos 20 dias.

Os dez animais foram divididos em dois grupos, a saber:

Grupo 1: seis cães submetidos à terapia com prednisona (prednisona genérica de 5 ou 20 mg - União Química) na dose de 0,5 mg/kg/SID durante sete dias consecutivos e, posteriormente, em dias alternados durante uma semana e, depois duas vezes por semana até completar 30 dias de tratamento.

Grupo 2 : seis cães submetidos à terapia com deflazacort (Calcort® 6mg – Aventis) na dose de 0,2 mg/kg a cada 96 horas (duas vezes por semana) durante 30 dias.

Os 12 cães foram submetidos à anamnese, exame físico (Anexo 1) e à coleta de sangue venoso para realização de glicemia, dosagens séricas de colesterol, triglicérides, ALT e FA previamente ao início da terapia, aos 15 e 30 dias de tratamento com glicocorticoide. A constatação de hiperlipidemia foi baseada em concentrações séricas de triglicérides superiores a 100 mg/dL e de colesterol superiores a 270 mg/dL, após jejum alimentar de 12 horas. Todos os exames laboratoriais foram realizados no laboratório de análises clínicas da Universidade Santo de Amaro, utilizando as seguintes metodologias:

- ALT/GPT Liquiform - Cinética UV – IFCC. Referencia 108, Labtest;
- Fosfatase Alcalina Liquiform - cinético (Bowers e McComb modificado).

referência 79, Labtest;

- Triglicérides Liquiform - Colorimétrica Enzimática - Trinder / Reação de Ponto Final, referência 87, Labtest;
- Colesterol Liquiform – Colorimétrica Enzimática - Trinder / Reação de Ponto Final, referência 76, Labtest;
- Glicose PAP Liquiform - Cinético de Tempo Fixo / GOD – Trinder, referência 84, Labtest.

Os proprietários dos cães incluídos neste projeto de pesquisa assinaram uma “Carta de Informação” (Anexo 2) e um “Termo de Consentimento Esclarecido” (Anexo 3), tendo ciência de quais exames laboratoriais seriam isentos e também do seu comprometimento em permitir a coleta de sangue dos animais após jejum alimentar de 12 horas antes, 15 e 30 dias após o início da terapia. Os glicocorticóides (prednisona e deflazacort) foram doados aos proprietários durante a vigência do estudo (30 dias). O proprietário foi devidamente informado que os custos de qualquer exame adicional necessário seria por conta dele. Foi conferida ao animal toda a assistência médica necessária por parte dos veterinários e alunos envolvidos neste projeto.

#### 4. RESULTADOS

Nossa casuística foi composta de 12 cães, sendo 9 fêmeas e 3 machos, com idade média de  $6,8 \pm 3,54$  anos que receberam tratamento com glicocorticóides em dois diferentes protocolos, divididos em grupos 1 e 2. O grupo 1 foi composto por 6 cães (4 fêmeas e 2 machos, idade média de 4,8 anos, de diferentes raças, entre elas, 2 Pinschers, 1 Maltês e 3 animais sem raça definida), medicados com prednisona na dose de 0,5 mg/kg a cada 24 horas durante sete dias consecutivos, posteriormente, em dias alternados durante uma semana e, depois duas vezes por semana até completar 30 dias de tratamento. O grupo 2 foi composto por 6 cães (5 fêmeas e 1 macho, com idade média de  $8,83 \pm 3,37$  anos, de diferentes raças, entre elas 1 Rotweiler, 1 Golden Retriever, 1 Lhasa Apso, 1 Cocker Spaniel e 2 sem raça definida) medicados com deflazacort na dose de 0,2 mg/kg a cada 96 horas durante 30 dias.

Em ambos os grupos foram analisados os dados de anamnese e os resultados dos exames laboratoriais antes (T0), 15 (T15) e 30 (T30) dias após o início da corticoideterapia.

Dos seis animais presentes no grupo 1, quatro animais ( $n = 4/6$ , 66,6%) apresentaram polifagia (PF) em T15, sendo que em T30, em apenas um ( $n = 1/6$ ; 16,6%) deles, esse sintoma persistiu. A polidipsia (PD) e poliúria (PU) também foram observadas em quatro animais ( $n = 4/6$ , 66,6%) em T15 e persistiu em dois animais ( $n = 2/6$ , 33,3%) em T30. Já a presença concomitante de PF, PU e PD foram apresentadas por três animais ( $n = 3/6$ , 50%) em T15 e em um animal ( $n = 1/6$ ; 16,6%) em T30.

Três animais ( $n = 3/6$ , 50%) apresentaram discreto ganho de peso de T0 para T15, sendo que dois ( $n = 2/6$ , 33,3%) deles recuperaram o peso inicial em T30. Um animal ( $n = 1/6$ ; 16,6%) manteve o peso até T15 e depois apresentou ganho de peso de T15 para T30. A média de ganho de peso de T0 para T15 foi de 110g.

Durante os 30 dias de tratamento, nenhum animal apresentou alteração cutânea típica de hipercortisolismo nem cansaço fácil ou taquipnéia, segundo os proprietários.

Em relação às alterações laboratoriais, a concentração sérica de fosfatase alcalina (FA), se mostrou elevada em cinco animais ( $n = 5/6$ ; 83%) em T15, sendo que

em dois deles os valores (259 U/L e 639 U/L) ultrapassaram o valor de referência que é 20 a 150 U/L. Em T30, quatro animais (n = 4/6; 66,6%) ainda apresentavam valores de FA superiores a T0, porém com valores inferiores àqueles observados em T15 (Figura 2).

Um aumento muito discreto de ALT foi observado em um animal (n= 1/6; 16,6%) em T15 e em outros dois (n= 2/6; 33,3%) em T30, sendo que em um (n= 1/6; 16,6%) deles o valor de ALT foi superior ao de referência (10 – 80 U/L). Um animal (n = 1/6; 16,6%) apresentou lipemia em T15 e T30, impedindo a mensuração de ALT (Figura 1).

A concentração sérica de colesterol sofreu elevação em cinco dos seis animais pertencentes ao Grupo 1 (n = 5/6, 83%), sendo que em um deles esse valor ultrapassou o limite máximo da normalidade que é de 270 mg/dL em T15, mas se normalizando em T30 (T0 = 195 mg/dL, T15 = 321 mg/dL, T30 = 214 mg/dL). Em T30, cinco animais (n= 5/6; 83%) ainda apresentavam valores de colesterol superiores àqueles encontrados em T0, sendo quatro (n = 4/6; 66,6%) deles superiores a T15, embora nenhum estivesse acima da referência (Figura 3).

Três animais (n = 3/6, 50%) tiveram aumento de triglicérides (TG) em T15 e cinco (n = 5/6, 83%) em T30, ultrapassando os limites da normalidade em apenas um caso (n = 1/6; 16,6%) animal. Neste animal, o aumento foi bastante marcante tanto em T15 (TG = 1.195 mg/dL) quanto em T30 (TG = 1.579 mg/dL). O valor de referência utilizado para o triglicérides foi de 40 a 150 mg/dL (Figura 4).

A hiperglicemia de jejum (glicemia > 110 mg/dL) foi observada em três animais em T15 (n = 3/6, 50%) e em três animais em T30 (n= 3/6; 50%). Um dos cães hiperglicêmicos em T15 (136 mg/dL) teve seu valor normalizado em T30 (109 mg/dL), porém o outros dois (n= 2/6; 33,3%) tiveram um aumento ainda maior (117 mg/dL e 116,8 mg/dL em T15 contra 121 mg/dL e 138,7 mg/dL respectivamente, em T30) (Figura 5).

Todos os resultados laboratoriais referentes ao grupo 1 estão descritos nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2 - Concentração sérica de ALT e FA dos seis animais (denominados de P1 a P6) do grupo 1 antes (T0), 15 (T15) e 30 (T30) dias após o início da terapia com prednisona (SP/2011-2012).

Animal	T0		T15		T30	
	ALT	FA	ALT	FA	ALT	FA
P1	47,1	95,0	36,6	259,2	41,9	95,0
P2	52,3	60,4	41,9	103,7	47,1	69,1
P3	31,4	60,4	25,7	112,3	36,6	60,4
P4	36,6	34,5	47,1	51,8	31,4	103,7
P5	57,6	95,0	L*	69,1	L*	112,3
P6	167	181,4	73,3	639,4	115,2	379
Média	44,9	87,8	44,9	205,9	54,4	136,6
DP	50,75	51,39	17,73	224,69	34,47	120,44

L\* = lipemia

Tabela 3 - Concentração sérica de triglicérides e colesterol dos seis animais (denominados de P1 a P6) do grupo 1 antes (T0), 15 (T15) e 30 (T30) após o início da terapia com prednisona (SP/2011-2012).

Animal	T0		T15		T30	
	TG	COL	TG	COL	TG	Col
P1	51,7	176,8	47,2	207,2	48,5	155,6
P2	31	101,2	28,4	94,7	33,6	141,5
P3	53,7	163,7	91,9	208,5	110	268,5
P4	43,3	150,6	43,4	187,4	53	273
P5	66,6	195,4	1195	321,4	1579	213,6
P6	64,7	91,1	83,3	116,7	134,6	135,6
Média	51,8	146,5	248,9	189,3	326,5	198,0
DP	13,37	41,82	464,2	80,45	614,87	62,81

TG = triglicérides; COL = colesterol

Com relação aos seis animais pertencentes ao grupo 2, tratados com 0,2 mg/kg de deflazacort duas vezes por semana, cinco (n = 5/6; 83%) apresentaram algum tipo de alteração na anamnese.

Dois animais (n = 2/6; 33,3%) apresentaram polifagia em T15 e cinco animais (n = 5/6; 83%) em T30. Três animais (n = 3/6, 50%) apresentaram polidipsia em T15 e três (n = 3/6; 50%) em T30. Dois animais (n = 2/6; 33,3%) apresentaram poliúria em T15 e quatro animais (n = 4/6; 66,6%) em T30. Um animal (n = 1/6; 16,6%) apresentou polifagia, polidipsia e poliúria, concomitantemente, tanto em T15 quanto em T30 e outro somente em T30.

Três animais (n = 3/6; 50%) apresentaram ganho de peso de T0 para T15, sendo que dois (n = 2/6; 33,3%) desses três o ganho de peso foi progressivo de T0 a T30 (Animal D2: T0 = 3,9kg, T15 = 4 kg e T30 = 4,5 kg; Animal D4: T0 = 10,2kg, T15 = 10,75 kg e T30 = 11,1 kg). A média de ganho de peso de T0 para T15 foi de 250g e de T0 para T30 foi de 500g.

Nenhum animal apresentou alterações cutâneas, cansaço fácil ou taquipnéia durante a administração de deflazacort.

Com relação aos exames laboratoriais, o aumento dos níveis séricos de ALT em relação a T0 foi observado em três animais (n = 3/6; 50%) em T15, sendo que em dois (n = 2/6; 33,3%) deles o valor encontrava-se acima do valor de referência, que é de 80U/L e dois (n= 2/6; 33,3%) animais apresentaram lipemia neste tempo, impossibilitando a mensuração de ALT. Em T30, três (n= 3/6; 50%) animais apresentaram ALT acima do valor de referência e um (n = 1/5; 20%) não pode ser analisado devido à lipemia da amostra (Figura 1).

A fosfatase alcalina sofreu elevação em todos os animais em T15, estando acima da referência em quatro (n = 4/6; 66,6%) deles. Em T30, cinco animais (n = 5/6; 83%) apresentaram aumento de FA em relação a T0, com valores acima do normal (> 150U/L) em quatro deles (n = 4/6; 66,6%) (Figura 2).

Constatou-se elevação do colesterol sanguíneo em cinco (n = 5/6; 83%) animais em T15 e em três (n = 3/6; 50%) animais em T30. Um animal em T15 e outro em T30, apresentaram valores acima da referência (> 270 mg/dl) (Figura 3). Já em relação aos triglicérides, todos os animais tiveram seus valores elevados em T15 e quatro animais

(n = 4/6; 66,6%) em T30. Dois cães (n = 2/6, 33,3%) em T15 e um (n = 1/6; 16,6%) em T30 apresentaram valores acima da referência (> 150 mg/dl), sendo um deles bastante elevado (TG = 725 mg/dL em T15 e 953 mg/dL em T30) (Figura 4).

A hiperglicemia foi observada em um animal (n = 1/6; 16,6%) já em T0 (115 mg/dL), persistindo elevada em T15 (115 mg/dL) e T30 (112 mg/dL). Outros três animais (n = 3/6, 50%) apresentaram hiperglicemia em T30 (150 mg/dl, 125 mg/dL e 135 mg/dL) (Figura 5).

Todos os resultados laboratoriais referentes ao grupo 2 estão descritos nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4 - Concentração sérica de ALT e FA dos seis animais (denominados de D1 a D6) do grupo 2, antes (T0), 15 (T15) e 30 (T30) após o início da terapia com deflazacort (SP/2011-2012).

Animal	T0		T15		T30	
	ALT	FA	ALT	FA	ALT	FA
D1	47,1	43,2	52,3	77,7	36,6	69,1
D2	57,6	86,4	115,2	302,4	115,2	328,3
D3	52,3	164,2	L*	535,7	L*	423,4
D4	62,8	112,3	57,6	146,9	47,1	69,1
D5	73,3	734,4	L*	1277	120,5	630,7
D6	121	129,6	178,1	276,5	125,7	302,4
Média	68,93	211,68	100,8	436,03	89,02	303,83
DP	26,82	259,3	58,88	441,01	43,38	215,38

L\* = lipemia

Tabela 5 - Concentração sérica de triglicérides e colesterol dos seis animais (denominados de D1 a D6) do grupo 2, antes (T0), 15 (T15) e 30 (T30) após o início da terapia com deflazacort (SP/2011-2012).

Animal	T0		T15		T30	
	TG	COL	TG	COL	TG	Col
D1	47,8	201	60,8	210	39,1	154,1
D2	54,3	130,4	73,1	161,2	63,4	223,6
D3	34,9	189,9	725,8	264,9	953,6	455,9
D4	51,1	165,7	56,2	162,7	52,4	150,1
D5	106,1	198,4	676,6	399,5	105,4	198,4
D6	60,8	163,2	81,5	214,9	110	211,9
Média	59,17	174,77	279	235,53	220,65	232,33
DP	24,54	27,06	327,53	89,06	360,2	113,59

*TG = triglicérides; COL= colesterol*

Para melhor compreensão, as tabelas de número 6 e 7 comparam a frequência de alterações clínicas e laboratoriais apresentadas pelos animais pertencentes ao Grupo 1, tratado com prednisona e ao grupo 2, tratado com deflazacort, 15 e 30 dias após o início da corticoideterapia. Já a comparação dos valores médios de todos os parâmetros laboratoriais entre os dois grupos estão descritos nas Figuras 1, 2, 3, 4 e 5. E, por fim, as Figuras 6 e 7 ilustram o número de animais que apresentaram alterações clínicas, como polifagia, poliúria, polidipsia e ganho de peso, durante o tratamento com a prednisona (G1) e deflazacort (G2).

Tabela 6 - Frequência (%) de alterações clínicas observadas nos grupos 1, tratado com prednisona e no grupo 2, tratados com deflazacort, 15 e 30 dias (T15 e T30) após o início da terapia. (SP/2011-2012)

Sintomas clínicos	Grupo 1		Grupo 2	
	T15	T30	T15	T30
Polifagia	66,6%	16,6%	33,3%	83%
Polúria	66,6%	33,3%	33,3%	66,6%
Polidipsia	66,6%	33,3%	50%	50%
Ganho de peso	50%	33,3%	50%	33,3%

Tabela 7 - Frequência (%) de alterações laboratoriais observadas nos grupos 1, tratado com prednisona e no grupo 2, tratados com deflazacort, 15 e 30 dias (T15 e T30) após o início da terapia. (SP/2011-2012)

Alterações laboratoriais	Grupo 1 (PREDNISONA)		Grupo 2 (DEFLAZACORT)	
	T15	T30	T15	T30
↑ ALT	16,6%	16,6%	50%	50%
↑ FA	83%	50%	100%	66,6%
↑ Colesterol	83%	83%	83%	50%
↑ Triglicérides	66,6%	83%	100%	66,6%
↑ Glicemia	50%	33,3%	33,3%	50%

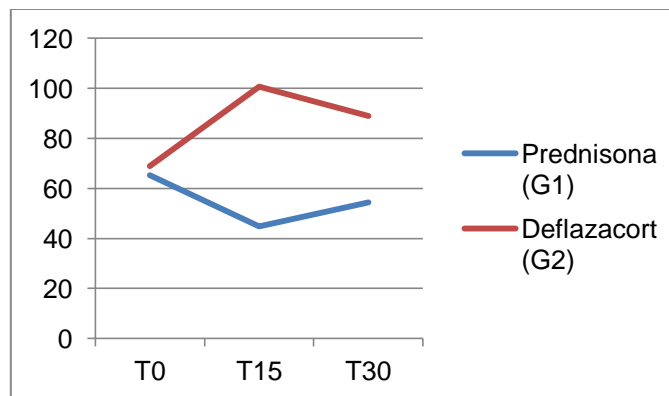


Figura 1 – Comparação dos valores médios das concentrações séricas de ALT em U/L entre os grupos 1 (prednisona) e 2 (deflazacort) em T0, T15 e T30 (SP, 2011-2012)

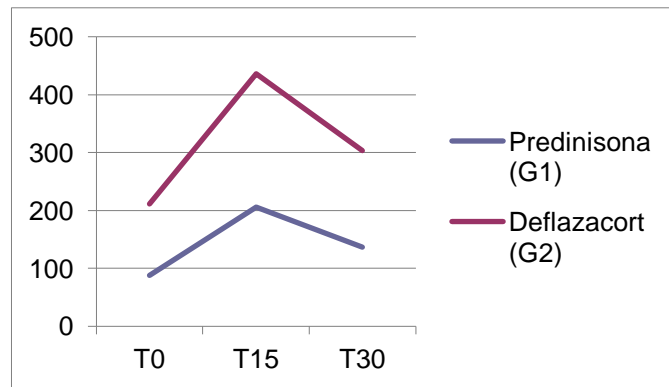


Figura 2 – Comparação dos valores médios das concentrações séricas de fosfatase alcalina em U/L entre os grupos 1 (prednisona) e 2 (deflazacort) em T0, T15 e T30 (SP, 2011-2012)

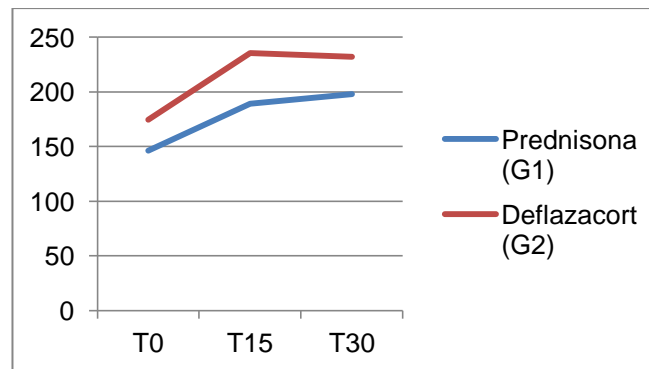


Figura 3 – Comparação dos valores médios das concentrações séricas de Colesterol em mg/dL entre os grupos 1 (prednisona) e 2 (deflazacort) em T0, T15 e T30 (SP, 2011-2012)

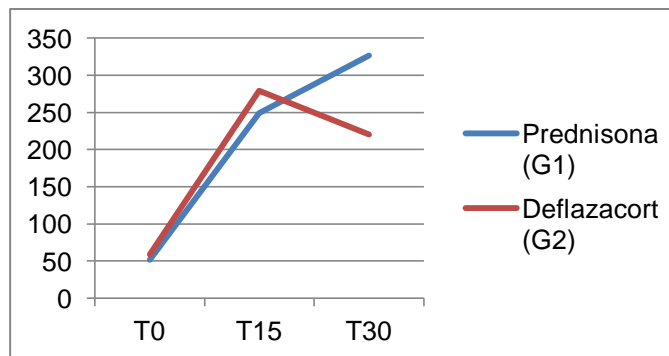


Figura 4 – Comparação dos valores médios das concentrações séricas de Triglicérides em mg/dL entre os grupos 1 (prednisona) e 2 (deflazacort) em T0, T15 e T30 (SP, 2011-2012)

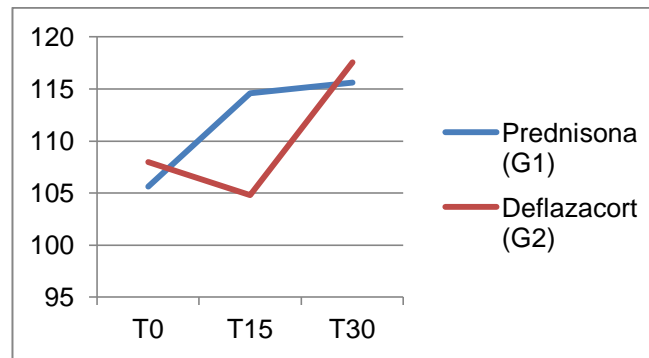


Figura 5 – Comparação dos valores médios das concentrações séricas de Glicose em mg/dL entre os grupos 1 (prednisona) e 2 (deflazacort) em T0, T15 e T30 (SP, 2011-2012)

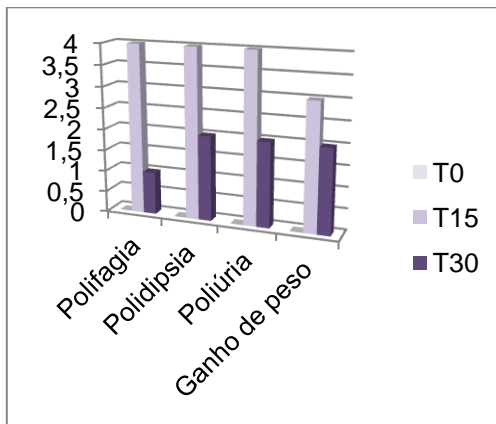


Figura 6 - Número de animais que apresentaram alterações clínicas no grupo 1 (prednisona) em T0, T15 e T30 (SP, 2011 – 2012)

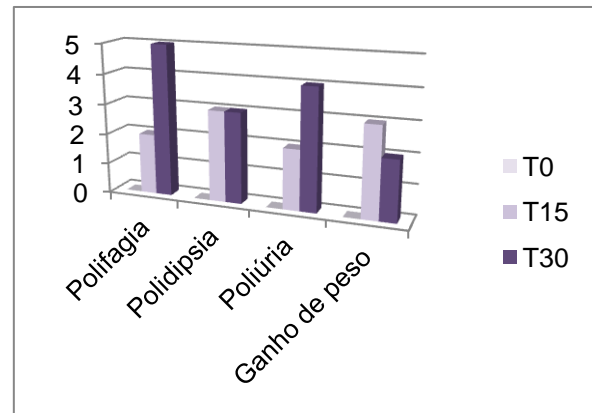


Figura 7 - Número de animais que apresentaram alterações clínicas no grupo 2 (deflazacort) em T0, T15 e T30 (SP, 2011 – 2012)

## 5. DISCUSSÃO

Diversos estudos apontam as drásticas consequências clínicas e laboratoriais de animais submetidos ao hipercortisolismo crônico, tanto endógeno como no caso do hiperadrenocorticismismo canino, quanto exógeno como na corticoideterapia. As principais alterações clínicas são representadas pela polifagia (PF), poliúria (PU), polidipsia (PD) e ganho de peso e as principais alterações laboratoriais são as alterações no hemograma (elevação de hematócrito e leucograma de estresse), trombocitose, isostenúria ou hipostenúria, elevação das enzimas hepáticas como ALT e FA, hiperglicemia e elevação de triglicérides e colesterol (HUANG H. et al, 1999). Tais achados puderam ser identificados em nossa casuística tanto nos animais tratados com prednisona (grupo 1) quanto naqueles tratados com deflazacort (grupo 2).

O grupo 1 apresentou mais casos de PU, PD e PF em T15 do que o grupo 2, porém a situação se inverteu em T30, onde o grupo 2 apresentou mais alterações deste gênero. Este fato se deu, provavelmente pela diminuição da dose de prednisona de T15 para T30, demonstrando mais uma vez que os efeitos dos corticoides são dose e tempo dependentes. A PF ocorre por um estímulo direto dos glicocorticoides sobre o centro da fome. A PU ocorre devido a uma menor secreção e ação do hormônio antidiurético (ADH) e a PD é compensatória a PU. Apesar dos trabalhos mostrarem que o hipercortisolismo causa diversas alterações cutâneas como alopecia, comedos, calcinose cutânea, atrofia cutânea e telangiectasia, os animais do estudo não apresentaram nenhuma alteração cutânea devido o curto período de tratamento com corticoide (FELDMAN E.C.; 2004).

O ganho de peso foi observado em ambas as terapias, porém foi mais evidente no grupo tratado com deflazacort. O ganho de peso, embora discreto, tendeu a se normalizar em T30 no grupo 1, devido, provavelmente, ao espaçamento da dose de prednisona enquanto que o ganho de peso no grupo tratado com o deflazacort tendeu a ser progressivo, porém também discreto.

A administração de glicocorticoides está associada a um significativo aumento da enzima fosfatase alcalina (FA) (GINEL P. J, et al; 2002), o que foi condizente com os resultados obtidos no presente estudo, já que o aumento desta enzima foi marcante em

ambos os grupos e tempos. Um estudo demonstrou elevação da FA em cães tratados com prednisona na dose de 1mg/kg SID por três semanas e sua normalização sete dias após o término da terapia (GINEL P. J, et al; 2002). Foi relatado por GINEL P. J. et al que soluções otológicas e oftálmicas contendo glicocorticoides também geram aumento da enzima Fosfatase Alcalina. A queda da FA em 50% dos pacientes do grupo 1 de T15 para T30 foi decorrente ao aumento do intervalo entre as administrações da prednisona. Quanto menor a dose de corticoide menor será o aumento de FA e menos tempo demorará para que esta enzima retorne ao seu valor normal (GINEL P. J, et al; 2002).

Valores de FA acima da referência foram mais frequentes no grupo 2, onde 66,6% dos animais apresentaram FA acima de 150U/L tanto em T15 quanto em T30. Este resultado confronta estudos humanos onde relatam que o deflazacort leva a menos alterações de enzimas hepáticas do que a prednisona (GROSSO S. et al, 2008; JOSHI N. 2009). No entanto, deve-se levar em consideração que a isoforma FA corticosteroide-induzida só está presente na espécie canina e esse aumento de FA observado em nossa casuística não aponta, necessariamente, um comprometimento hepático (FELDMAN, 2004).

Assim como o aumento de FA, o aumento de ALT foi mais marcante no grupo 2, onde 33,3% dos animais apresentaram ALT acima dos valores de referência em T15, e 50% em T30, sendo que nenhum animal no grupo 1 apresentou este tipo de alteração.

O aumento da glicemia em 50% dos animais tanto do grupo da prednisona como do deflazacort durante as terapias, ocorre devido ao aumento da gliconeogênese e do antagonismo à ação da insulina (resistência insulínica) exercido pelos glicocorticóides. Aproximadamente 10% dos cães com Hiperadrenocorticismos endógenos desenvolvem Diabetes mellitus concomitantemente (FELDMAN, 2004; HERRTAGE M.; 2009). A elevação da glicemia de alguns animais foi transitória, voltando ao valor encontrado em T0 após suspensão da terapia. Apesar disso, deve-se ter bastante cautela com uso de GCs em animais diabéticos, pois os mesmos podem descompensar e desenvolver cetoacidose diabética.

O aumento dos níveis de triglicérides e colesterol foi observado em ambos os grupos e em ambos os tempos, condizendo com os dados de literatura que afirmam que mais de 75% dos cães com hiperadrenocorticismos ou síndrome de Cushing,

doença caracterizada por elevados níveis de cortisol sanguíneo, apresentam hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia (CUTLER, YANOVSKY, 1994), já que os glicocorticoides estimulam a lipólise e o aumento da síntese de triglicérides a partir dos ácidos graxos livres (CUNHA S. F. C, et al, 2003; DAMIANI D. et al, 2001; PEREIRA A. L. C. , et al, 2007)

A porcentagem de aumento do colesterol em T15 foi de 83% para ambos os grupos, sendo que um animal (n= 1/6; 16,6%) de cada grupo apresentou valores de colesterol acima da referencia. Em T30, a maioria dos animais do grupo 1 continuou apresentando elevação das concentrações séricas de colesterol, no entanto, sem ultrapassar o limite superior da normalidade que é de 270 mg/dL. O grupo do deflazacort apresentou 16,6% de valores de colesterol acima da referencia tanto em T15 quanto em T30, enquanto o grupo da prednisona apresentou 16,6% de valores de colesterol acima da referencia em T15 e nenhum em T30.

Os valores de triglicérides foram maiores no grupo 2 em T15, onde 100% dos animais tiveram seu aumento e 33,3% apresentaram valores acima da referencia, enquanto o grupo 1 apresentou 50% de aumento de TG e 16,6% de valores acima da referencia.

Lippuner C. et al (1998) comparou os efeitos colaterais associados à terapia com deflazacort e prednisona em humanos. Neste trabalho, ele relata que pessoas tratadas com deflazacort tiveram aumento significativamente menor de triglicérides, colesterol, ganho de peso e hiperglicemia do que as tratadas com prednisona confrontando assim os resultados obtidos no presente estudo, já que o grupo 2, tratado com deflazacort apenas duas vezes por semana, apresentou um número maior ou igual de animais com aumento de colesterol, triglicérides, glicemia e ganho de peso do que o grupo 1, tratado com prednisona que foi administrada com maior frequência.

A falta de estudos clínicos com o uso de deflazacort na medicina veterinária impede uma comparação dos efeitos deste medicamento em animais.

Em suma, as alterações laboratoriais secundárias ao uso dos corticosteroides foram evidentes já em T15 tanto no grupo 1 como no grupo 2. Grande parte dos parâmetros laboratoriais que sofreu alteração em T15 foram normalizados em T30 no grupo tratado com prednisona já que a dose foi espaçada progressivamente. Ao

contrário do grupo do deflazacort, onde a dose e frequência de administração, permaneceram iguais durante 30 dias, alguns exames laboratoriais foram piorando progressivamente, a exemplo da FA, o colesterol e triglicérides em 33,3% dos animais.

Comparando-se a frequência de alterações clínicas e laboratoriais em ambos os grupos, constatamos que, diferente do que é relatado em humanos, a terapia com deflazacort em animais parece causar mais efeitos colaterais do que a prednisona levando a crer que por algum motivo não esclarecido, este corticoide apresenta potência superior em cães em relação à potência descrita em medicina humana que é de 0,7 deflazacort : 0,9 prednisona com dose equivalente de 1,2 : 1 mg, respectivamente, já que a dose utilizada foi de apenas 0,2 mg/kg e numa frequência bastante reduzida, apenas duas vezes por semana (NAYAK S. Et al, 2008).

Essa diferença entre dados da literatura humana e os encontrados neste estudo aponta a necessidade de mais pesquisas no que diz respeito ao uso do deflazacort na Medicina Veterinária.

## 6. CONCLUSÃO

- O uso de doses baixas de prednisona e deflazacort, em protocolos amplamente empregados na terapia antipruriginosa de dermatites alérgicas, causaram diversos efeitos colaterais;
- A frequência de alterações clínicas e laboratoriais nos animais tratados foram similares com os dois fármacos, no entanto, o deflazacort causou alterações metabólicas mais marcantes do que a prednisona, notadamente com relação à hiperlipidemia (aumento de triglicérides e/ou colesterol), hiperglicemia e elevação de ALT e FA.
- Após o aumento do intervalo entre as doses de prednisona as alterações clínicas e laboratoriais foram se normalizando, reforçando a importância de protocolos com doses espaçadas nas terapias crônicas para minimizar os efeitos adversos.
- Pacientes tratados com prednisona ou deflazacort devem ser monitorados cuidadosamente já a partir dos 15 dias de terapia.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

COUTO C. G.; NELSON R. W.; **Manual de Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006, p.450-454.

CUNHA S. F., SANTOS V. M., MODESTO T. A., *et al*; Serum lipids of pemphigus foliaceus patients on long-term glucocorticoid therapy; **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**; v. 36, n.1, p.1-4, jan-fev, 2003.

DAMNIANI D., HUPERMAN H., DICHTCHEKENIAN V., *et al*; Corticoideterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício. **Pediatria**; São Paulo; n. 1, p. 71-82; 2001.

ETTINGER S.J.; FELDMAN E.C.; **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 6. ed. USA: Elsevier, 2005, p. 592-595.

FELDMAN, E.C. Canine Hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome); **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. 6.ed, Philadelphia: Saunders, 2004, p.252-357.

FERRARIS J. R. , PASQUALINI T. , ALONSO G. , *et al*; H.; Effects of deflazacort vs. methylprednisone: a randomized study in kidney transplant patients. **Pediatric Nephrology**. v. 22, n. 5, p. 734-41, May 2007.

GINEL P. J., LUCENA R., FERNÁNDEZ M., Duration of increased serum alkaline phosphatase activity in dogs receiving different glucocorticoid doses. **Research in Veterinary Science**, v. 72, p. 201-204, 2002.

GODOY-MATOS A. F.; **Síndrome Metabólica**. 1. ed. São Paulo, Atheneu; p. 75-209, 2005.

GONZALEZ-PEREZ, O.; LUQUIN, S.; GARCIA-ESTRADA, J.; RAMOS-REMUS, C. *et al*. deflazacort: a glucocorticoid with few metabolic adverse effects but important immunosuppressive activity. **Advances in therapy**, v. 24, n. 5, p. 1052-60, 2007.

GROSSO S., FARNETANI M., MOSTARDINI R., *et al*; A comparative study of hydrocortisone versus deflazacort in drug-resistant epilepsy of childhood. **Epilepsy Reserch** v. 81, n. 1, p. 80-5, Sep 2008.

HERRTAGE M. E.; Hiperadrenocorticismo canino In: MOONEY C.T., PETERSON M.E. **Manual de Endocrinologia Canina e Felina – BSAVA**; 3.ed, ROCA: SÃO PAULO, 2009, p. 181-206 .

HUANG H. P., YANG H. L., LIANG S. L., CHEN K. Y., Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association** v. 35, n. 3, p. 200-7, May-Jun 1999.

JERICÓ M., ANDRADE S.F. Antiinflamatórios In: ANDRADE S.F. **Manual de Terapêutica Veterinária**, 3a ed, Roca: São Paulo, 2008, p. 116-120.

JOSHI N., RAJESHWARI K., DEFLAZACORT; **Journal of Postgraduate Medicine**. v.55, n. 4, p. 296-300, Oct-Dec 2009.

LIPPUNER K., CASEZES J. P., HORBER F. F., *et al*. Effects of deflazacort versus prednisone on bone mass, body composition, and lipid profile: a randomized, double blind study in kidney transplant patients. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 83 n.11, p.3795-802, Nov 1998.

MARTINEZ T. L. R.; **Manual de Condutas Clínicas em Dislipidemias**. Rio de Janeiro: Medline, 2003, p. 21-31.

MAZZEI C. N., Corticosteroides em cães e gatos, os grandes vilões, **Cães e Gatos**, 2009, Ed 123, p. 49-50.

NAYAK, S.; ACHARJYA, B. deflazacort versus other glucocorticoids: a comparison. **Indian Journal of Dermatology**, v. 53, n. 4, p. 167-70, 2008.

PEREIRA A. L. C., BOLZANI F. C. B., STEFANI M., CHARLIN R.; *et al*; Uso sistêmico de corticosteroides: revisão de literatura; **Medicina Cutânea Ibero-latino-americana**; v.18, n. 3, p. 206-11, 1990.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 24-825.

SPINOSA, H.S., GORNIAC, S.L., BERNARDI, M.M., **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p.275-284.

XENOULIS P. G. , SUCHODOLSKI J. S. , LEVINSKI M. D., *et al.* ; Investigation of hypertriglyceridemia in healthy Miniature Schnauzers. **Journal of Veterinary Internal Medicine** v. 21, n. 6, p.1224-30, Dez 2007.

XENOULIS P.G.; STEINER J.M. Lipid metabolism and hiperlipidemia in dogs. **The Veterinary Journal**. v. 183, p 12-21, Jan 2010.

YANOVSKY J.A., CUTLER GB. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 23, n. 3, p. 487-509, 1994.

**ANEXO**

Anexo 1 – Ficha clínica utilizada na anamnese na um dia antes e 15 e 30 dias após a terapia instituída. (SP/ 2011 – 2012).

<b><u>FICHA CLÍNICA – PROJETO CORTICÓIDE</u></b>	
Proprietário:	_____
Telefone:	_____ Celular: _____
Email:	_____
Prontuário HOVET:	_____ Prontuário Projeto: _____
Animal:	_____ Raça: _____
Idade:	_____
T0 – ( ) Poliúria ( ) Polifagia ( ) Polidipsia ( ) Outras alterações: _____	
( ) Alterações cutâneas ( ) Taquipnéia ( ) Cansaço fácil	
Peso:	_____ Glicemia: _____
T0 – ( ) Poliúria ( ) Polifagia ( ) Polidipsia ( ) Outras alterações: _____	
( ) Alterações cutâneas ( ) Taquipnéia ( ) Cansaço fácil	
Peso:	_____ Glicemia: _____
T0 – ( ) Poliúria ( ) Polifagia ( ) Polidipsia ( ) Outras alterações: _____	
( ) Alterações cutâneas ( ) Taquipnéia ( ) Cansaço fácil	
Peso:	_____ Glicemia: _____
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia com corticoide;</li> <li>-Qual: _____</li> <li>-Dose e frequência: _____</li> <li>-Duração do tratamento: _____</li> <li>-Motivo: _____</li> </ul>	

Anexo 2- Carta de informação entregue à todos os proprietários em T0:

### **CARTA DE INFORMAÇÃO**

#### **“Avaliação da frequência dos efeitos adversos e de hiperlipidemia secundários à corticoideterapia crônica e da sua prevenção com o uso de ração hipolipemiante”**

As informações obtidas mediante questionário realizado sobre manejo dado ao paciente serão fornecidas para a participação voluntária no estudo, que tem como objetivo investigar a frequência de hiperlipidemia em cães submetidos à corticoideterapia crônica, avaliar os benefícios do emprego de uma ração com restrição de gordura e a frequência de efeitos adversos provocados pelos glicocorticóides em protocolos imunossupressores e antiinflamatórios.

#### Critérios para inclusão:

Cães com doenças que necessitem de terapia crônica com glicocorticóides em dose antiinflamatória e antipruriginosa (0,5 a 1 mg/kg/sid), notadamente as dermatopatias alérgicas, como a atopia; cães com doenças que necessitam de terapia imunossupressora com glicocorticóides (2 mg/kg/sid ou bid), a exemplo das dermatopatias imunemediadas como o Lupus discóide e Pênfigo Foliáceo ou cães com anemia hemolítica ou trombocitopenia imunemediada.

#### Critérios de exclusão:

Animais com endocrinopatias, tais como Diabetes mellitus, Hiperadrenocorticismismo ou Hipotireoidismo; animais submetidos a tratamento crônico com glicocorticóides sistêmicos ou tópicos nos últimos 60 dias.

#### Procedimentos de rotina

- 1- Realização de perguntas ao proprietário sobre o histórico do animal
- 2- Realização de exame físico completo
- 3- Coleta de sangue através da veia jugular com utilização de agulha e seringa para realização dos exames laboratoriais tais como hemograma, colesterol, triglicérides, glicemia, fosfatase alcalina e ALT e coleta de urina para avaliação de diminuição da densidade urinária e infecção urinária através de cistocentese guiado por ultrassonografia. As coletas serão realizadas antes, aos 15 e 30 dias após o início da terapia.  
Vale ressaltar que, como todo procedimento médico, o item 3 poderá causar algum desconforto ao animal (dor, estresse) e trazer riscos.
- 4- Haverá benefício direto para o animal incluso no estudo, pois o animal receberá gratuitamente a medicação à base de corticosteroides (prednisona ou deflazacort), a ração hipolipemiante por um período de 30 dias (ração Low Fat Royal Canin), além da isenção dos exames laboratoriais.

#### Regras para continuidade do estudo:

- 1- O proprietário terá que se comprometer em levar o animal nas consultas agendadas, e caso não possa comparecer na data determinada, deverá desmarcar a consulta com pelo menos 24 horas de antecedência.

- 2- Todos os exames propostos no trabalho deverão ser realizados, sem exceção.
- 3- O proprietário terá que se comprometer em seguir as recomendações do projeto, em relação ao manejo da dislipidemia e à administração correta do fármaco escolhido.
- 4- O grupo de animais selecionados deverá ser alimentado exclusivamente com a ração Low Fat Royal Canin.

Caso haja o descumprimento das regras 1, 2, 3, ou 4 o animal será excluído do projeto, não tendo direito da retirada gratuita de ração e a realização dos exames bioquímicos, previsto no projeto.

Em qualquer etapa do estudo, o proprietário do animal terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de dúvidas sobre o mesmo. O principal investigador é a médica veterinária e doutora Viviani De Marco e a graduanda Stephanie do 8º semestre, que podem ser encontradas no endereço Rua José Portolano, 57 - Jardim das Imbuías - SP, telefone: 2141-8858. Caso o proprietário tenha alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UNISA) – Rua Prof, Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías, Sp – Telefone: 5929-5477, Fax: 520-9160;

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo, sendo que o animal não mais receberá o alimento gratuitamente e não terá direito de realizar gratuitamente os exames de rotina.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros animais, não sendo divulgada a identificação de nenhum animal.

Nome do Animal:

Sexo:

Idade:

Raça:

Nome do proprietário:

R.G:

CPF:

Assinatura:

Anexo 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido entregue à todos os proprietários proprietários em T0:

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, \_\_\_\_\_, portador do registro geral \_\_\_\_\_ acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo sobre **”Avaliação da frequência dos efeitos adversos e de hiperlipidemia secundários à corticoideterapia crônica e da sua prevenção com o uso de ração hipolipemiante”**. Discuti com \_\_\_\_\_ sobre a minha decisão em participar desse estudo.

Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo em questão, critérios de aceitação e exclusão tais como as regras de manutenção do estudo. Ficaram claros os procedimentos que virão a ser realizados os desconfortos que poderão ser acarretados, inclusive seus riscos, e a garantia de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas em relação aos procedimentos descritos na Carta de Informação .

Concordo voluntariamente em participar deste estudo, e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos ou ainda sem perda do meu atendimento neste serviço.

-----  
Assinatura do proprietário

Data:     /     /

-----  
Assinatura da testemunha

Data:     /     /



